

# HOFH

**Updates and Information**  
on **HoFH**

**today**

La **Rivista Italiana** della **Ipercolesterolemia Familiare Omozigote**

1 • 2019





Volume 1 • N. 1 • 2019

**Editor in Chief**

MAURIZIO AVERNA  
*Palermo*

**Editors Emeriti**

STEFANO BERTOLINI  
*Genova*

SEBASTIANO CALANDRA  
*Modena*

**Co-Editors**

MARCELLO ARCA  
*Roma*

PAOLO CALABRÒ  
*Caserta*

ALBERICO L. CATAPANO  
*Milano*

ANGELO B. CEFALU  
*Palermo*

*Reg. Trib. di Milano in corso*

**Editore**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

# sommario

## EDITORIALE

- 3 HoFH  
**Maurizio Averna**

## RASSEGNA

- 4 Identificazione e caratterizzazione  
genetico-molecolare della ipercolesterolemia  
familiaris omozigote in Italia (1989-2019)  
**Stefano Bertolini, Sebastiano Calandra,  
Gruppo di Studio dell'Ipercolesterolemia  
Familiaris Omozigote**

## CONSENSUS

- 12 Ipercolesterolemia familiaris omozigote:  
nuove evidenze e raccomandazioni ai medici  
per migliorare la diagnosi e la gestione clinica  
**Maurizio Averna**

## IN BIBLIOTECA

- 32 Novità dalla letteratura  
**Marcello Arca**

## CASO CLINICO

- 34 Serendipity: una chance per L'HoFH  
**Patrizia Suppressa**

## Norme redazionali

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style). Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi. Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato .jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.



*Realizzato con il contributo incondizionato di Amryt Pharma*



© Copyright 2019 Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

**C**on questo primo numero inizia il percorso culturale di un nuovo giornale, “HoFH Today- la Rivista Italiana della Ipercolesterolemia Familiare Omozigote”. Questa iniziativa nasce con lo scopo di aumentare la consapevolezza all’interno della comunità medica italiana su una malattia genetica rara, la Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoFH), che se non trattata può essere letale per la precoce manifestazione di eventi cardiovascolari entro i 20 anni di età, ma per la quale oggi abbiamo a disposizione strategie terapeutiche, farmacologiche e non, in grado di modificarne la storia naturale.

Perché una rivista italiana sulla HoFH? Il nostro paese ha raggiunto una posizione di eccellenza nel campo della diagnosi e cura della HoFH e la expertise dei clinici e ricercatori italiani è internazionalmente riconosciuta: alcuni di loro (i Proff. Stefano Bertolini e Sebastiano Calandra-editori emeriti) hanno avuto un ruolo pionieristico nel contribuire alla identificazione, caratterizzazione genetica e trattamento di questi pazienti. La aferesi lipoproteica si è sviluppata nel nostro paese ed ha raggiunto livelli di eccellenza grazie al contributo pionieristico della Prof. Claudia Stefanutti e di tutti coloro che negli anni hanno curato tali pazienti con la aferesi lipoproteica; infine i gruppi di ricerca di Milano, Roma, Ferrara e Palermo hanno contribuito in modo sostanziale al trial di fase III che ha consentito l’autorizzazione all’uso clinico di un farmaco-la lomitapide- che cambierà la qualità e la storia naturale della HoFH. Oggi in Italia un numero significativo di pazienti HoFH riceve trattamenti adeguati inclusi lomitapide ed aferesi e per tale motivo la loro aspettativa di vita è destinata ad aumentare.

HoFH Today si propone di diventare uno spazio culturale per aggiornarsi, trovare in modo agile le novità scientifiche relative alla clinica, genetica e terapia della HoFH ed anche un forum dove i medici possano condividere la loro esperienza nel management della malattia.

La organizzazione editoriale della rivista prevede per ogni numero uno/due articoli o rassegne curate dal board editoriale, uno spazio dedicato ai casi clinici, che ci auguriamo si sviluppi con il contributo dei lettori, una sezione con le novità della letteratura ed un Forum interattivo che vorrebbe favorire il networking tra tutti coloro che si occupano di questa malattia.

Nel primo numero di HoFH Today, troverete l’articolo curato dai proff. Bertolini e Calandra che ci fornisce i dati aggiornati sulla HoFH in Italia così come il documento di consenso della European Atherosclerosis Society sulla HoFH che rappresenta una utile guida non solo per gli addetti ai lavori ma soprattutto per coloro che si avvicinano per la prima volta alla conoscenza di questa malattia; la sezione “novità dalla letteratura” è stata curata dal prof. Marcello Arca ed il caso clinico dalla Dott.ssa Patrizia Suppressa, attivamente impegnata nella cura di tali pazienti.

Con l’auspicio che questa iniziativa venga apprezzata dai lettori, a nome degli Editori Emeriti e di tutto l’Editorial Board auguro a “HoFH Today” di conquistare un ruolo e una funzione per l’aggiornamento e la crescita culturale dei medici italiani.

**Maurizio Averna**  
*Editor in chief*

# Identificazione e caratterizzazione genetica-molecolare della ipercolesterolemia familiare omozigote in Italia (1989-2019)

Stefano Bertolini<sup>1</sup>, Sebastiano Calandra<sup>2</sup>,  
Gruppo di Studio dell'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote\*

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Genova;

<sup>2</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena;

\*Elenco nominativo dei collaboratori è indicato in calce

## ■ INTRODUZIONE

L'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (Ho-FH) è un raro disordine genetico a trasmissione autosomica co-dominante, caratterizzato da elevati livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C), responsabili di un notevole accumulo di colesterolo in vari tessuti, in particolare nella parete arteriosa con lo sviluppo precoce di lesioni aterosclerotiche diffuse (1). Nella maggior parte dei casi la Ho-FH (85-95%) è dovuta a varianti patogenetiche (in passato definite mutazioni) in entrambi gli alleli del gene codificante il recettore delle LDL (*LDLR*); più raramente è dovuta a varianti patogenetiche bialleliche del gene *APOB* codificante l'apolipoproteina B (apoB) o a varianti patogenetiche, con guadagno funzione, del gene *PCSK9*, codificante l'enzima PCSK9 (1-4). I geni *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* sono indicati come i geni candidati maggiori della Ho-FH. L'assetto genotipico dei pazienti Ho-FH può essere variabile. Se i pazienti risultano essere portatori di due identiche va-

rianti patogenetiche del gene *LDLR* (ovvero di due identiche varianti patogenetiche di uno degli altri geni candidati *APOB* o *PCSK9*) essi sono definiti "omozigoti veri". Se i pazienti sono portatori di due differenti varianti patogenetiche dello stesso gene candidato (*LDLR*, *APOB* o *PCSK9*) essi sono definiti "eterozigoti-composti". Infine, se i pazienti sono portatori di due varianti patogenetiche singolarmente presenti in due geni candidati (es. una nel gene *LDLR* e l'altra nel gene *APOB* o nel gene *PCSK9*) essi sono definiti "doppi eterozigoti". Questa distinzione è importante per comprendere le relazioni fra genotipo (assetto delle varianti patogenetiche e geni coinvolti) ed il fenotipo (espressione clinica della malattia).

Essendo la Ho-FH classica una malattia genetica a trasmissione co-dominante, ne consegue che i genitori di un individuo affetto siano portatori di almeno una copia della variante responsabile della malattia (eterozigoti) e presentino livelli plasmatici di LDL elevati anche se in misura nettamente inferiore rispetto ai pazienti omozigoti (effetto di dosaggio genico).

Le varianti patogenetiche dei geni candidati che sono causa di Ho-FH determinano un grave difetto nel processo di rimozione delle

### Autori corrispondenti

Prof. Stefano Bertolini  
E-mail: sefbert42@gmail.com; stefbert@unige.it

Prof. Sebastiano Calandra  
E-mail: sebcac@unimore.it

LDL plasmatiche mediato dal recettore LDL, con il conseguente accumulo di LDL nel plasma. Questo difetto di rimozione può coinvolgere direttamente il recettore LDL (nella maggior parte dei casi), ovvero la proteina ApoB responsabile del legame delle LDL al recettore LDL, ovvero la proteina PCSK9 responsabile della degradazione intracellulare del recettore LDL (1-4).

Le ricerche nel settore della Ho-FH hanno portato anche alla identificazione di “fenocopia” della Ho-FH classica, che si sono rivelate essere dovute a varianti patogenetiche di altri geni ed avere una trasmissione autosomica recessiva. In questo gruppo di condizioni rare sono comprese la Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH) e la Sitosterolemia (vedi oltre).

In questa breve rassegna ci siamo proposti di riassumere l’esperienza nostra e di altri gruppi di ricerca italiani, nel campo della caratterizzazione genetico-molecolare di pazienti con diagnosi fenotipica di Ho-FH, identificati in Italia a partire dalla fine degli anni 80 del secolo scorso. Inoltre, grazie alla collaborazione di numerosi ricercatori italiani, abbiamo tentato di aggiornare il database dei pazienti, raccogliendo il maggior numero di informazioni riguardanti sia il fenotipo che il genotipo.

Il nostro interesse per la FH ha preso l’avvio dai risultati degli studi di Joseph Goldstein e Michael Brown a Dallas (Texas, USA), che alla metà degli anni settanta dimostrarono che i fibroblasti cutanei di soggetti normali incubati in coltura in presenza di LDL (isolate da individui normali) legavano con alta affinità le LDL, le internalizzavano e quindi le degradavano incorporando il colesterolo in esse contenuto (5, 6). Questi eventi (legame, internalizzazione e degradazione) non si verificano nei fibroblasti di alcuni pazienti Ho-FH. Questo difetto funzionale si rivelò essere dovuto ad assenza/mancata funzione di uno specifico recettore di membrana (Recettore LDL o *LDLR*) capace di legare le LDL con alta affinità, consentendone la loro internalizzazione e successiva degradazione intracellulare. La base fisiopatologica della Ho-FH consiste quindi in un difetto completo del recettore

LDL (*LDLR*) che determinava, a sua volta, un difetto di rimozione delle LDL del circolo. Parallelamente, un difetto “parziale” del *LDLR* fu dimostrato nei fibroblasti dei pazienti eterozigoti (He-FH), quali i genitori dei pazienti Ho-FH esaminati. A queste prime osservazioni ne sono seguite altre che hanno portato alla caratterizzazione strutturale della proteina recettoriale ed all’isolamento del gene codificante. Questi ulteriori scoperte hanno consentito di identificare, sempre nei fibroblasti in coltura, le alterazioni cellulari alla base del difetto funzionale del *LDLR*. Nello stesso tempo la clonazione del gene *LDLR* ha aperto la strada alla caratterizzazione delle varianti patogenetiche responsabili del difetto recettoriale in una serie di pazienti omo- ed eterozigoti FH identificati nel laboratorio di Dallas (7).

## ■ DIFETTO FUNZIONALE DEL *LDLR* NEI FIBROBLASTI DI Ho-FH ITALIANI

Le prime osservazioni di Goldstein e Brown sui fibroblasti di pazienti Ho-FH, ci hanno indotto ad applicare la loro metodologia (6) allo studio dei pazienti italiani, con due principali obiettivi:

- 1) avere una conferma diagnostica di supporto alla diagnosi clinica;
- 2) verificare se tutti pazienti Ho-FH italiani avessero effettivamente un difetto del *LDLR* o questo fosse confinato solo ad alcuni di essi.

Agli inizi degli anni 80 ci siamo proposti di valutare l’attività del *LDLR* nei fibroblasti di pazienti italiani con diagnosi clinica altamente probabile di Ho-FH, alcuni di quali erano stati identificati e descritti da alcuni gruppi italiani (in particolare dal gruppo del Prof. Mario Mancini, Università di Napoli) (8-12), che hanno poi inviato ai nostri laboratori i campioni biologici (biopsie cutanee) per la coltura dei fibroblasti e l’allestimento di una banca cellulare dei pazienti Ho-FH. I pazienti da noi esaminati erano stati classificati come Ho-FH, applicando consolidati criteri clinici quali:

- 1) livelli di LDL-C  $\geq 500$  mg/dl;

- 2) presenza di xanthomi e xanthelasma fino dai primi anni di vita;
- 3) presenza di elevati livelli di LDL-C in entrambi i genitori (He-FH).

Nel corso degli anni lo studio della funzionalità recettoriale nei fibroblasti è stata condotta complessivamente in 32 pazienti. Nel 98% dei casi si è dimostrato un difetto di funzione del *LDLR* di severità variabile. Mentre in alcuni pazienti il difetto risultava essere completo (attività recettoriale residua <5%) in altri era dimostrabile un'attività recettoriale residua variabile dall'8 al 30%. (rispetto a quella riscontrata nei fibroblasti dei soggetti controllo). Da questi risultati è emerso che l'attività recettoriale residua presentava una correlazione negativa con i livelli di LDL-C nel plasma; ad attività recettoriale residua "nulla" (<5%) corrispondevano livelli più elevati di LDL nel plasma (13). Questo suggeriva la presenza di diversi tipi di varianti patogenetiche del gene *LDLR* nei pazienti esaminati (come poi dimostrato dagli studi molecolari) (vedi oltre).

Nel corso di questo studio ci siamo imbattuti in alcuni casi nei quali, a fronte di un quadro fenotipico di Ho-FH, non era dimostrabile un difetto del *LDLR* nei fibroblasti in coltura. Si trattava di pazienti nei quali il fenotipo Ho-FH aveva una chiara trasmissione di tipo recessivo, suggerendo una patogenesi differente rispetto a quelle della classica Ho-FH da difetto recettoriale. Gli studi molecolari successivi hanno dimostrato il coinvolgimento di un altro gene (*LDLRAP1*) che codifica per una proteina adattatrice coinvolta nel posizionamento del *LDLR* nelle fossette rivestite della membrana plasmatica degli epatociti, ma non dei fibroblasti (vedi oltre).

## ■ LO STUDIO DEI GENI CANDIDATI DELL'FH NEI SOGGETTI ITALIANI CON FENOTIPO FH OMOZIGOTE A TRASMISSIONE AUTOSOMICA CO-DOMINANTE

La disponibilità di sonde molecolari per il gene *LDLR*, generosamente inviate dal labo-

ratorio Dallas, ci ha permesso di avviare la caratterizzazione genetico-molecolare dei nostri pazienti Ho-FH. Questo studio ha avuto varie fasi, in larga misura dipendenti dal progressivo affinamento delle metodologie di sequenziamento genico. In una prima fase abbiamo ricercato polimorfismi genici del gene *LDLR* e la loro co-segregazione con la FH (14, 15); poi ci siamo concentrati sulla ricerca di varianti patogenetiche grossolane (larghe delezioni ed inserzioni esoniche), dimostrando che tali varianti erano presenti in un numero ristretto di pazienti Ho-FH (13, 16). Successivamente, con il perfezionamento delle tecniche di sequenziamento abbiamo avuto la possibilità di identificare varianti minute e puntiformi del gene *LDLR* (le varianti patogenetiche prevalenti) (17, 18). Lo studio di tali varianti è stato in molti casi esteso ai familiari dei pazienti Ho-FH, per una ulteriore conferma della modalità di trasmissione co-dominante. L'analisi del gene *LDLR* ha documentato una grande eterogeneità delle varianti patogenetiche e confermato l'esistenza di pazienti "omozigoti veri" così come di pazienti "eterozigoti composti" ed, in misura minore, di pazienti "doppi eterozigoti". Nell'arco temporale di 30 anni (1989-2019) in varie "Lipid Clinics" distribuite su tutto il territorio nazionale sono stati identificati, geneticamente caratterizzati e trattati con procedure aferetiche e presidi farmacologici, di efficacia progressivamente crescente nel corso degli anni, circa 120 pazienti con le caratteristiche cliniche della Ho-FH (in dettaglio 60 "omozigoti veri" e 60 "eterozigoti composti" o "doppi eterozigoti"). In tali pazienti sono state attualmente identificate: 80 differenti varianti patogenetiche del gene *LDLR* (11 delezioni/duplicazioni esoniche, 5 delezioni/duplicazioni nucleotidiche minute, 64 sostituzioni nucleotidiche puntiformi esoniche o introniche); una variante del gene *APOB* e due varianti del gene *PCSK9*. Le varianti del gene *LDLR* sono state classificate in due categorie in base al loro potenziale impatto biologico: i) varianti patogenetiche "recettore negative" che impedivano la formazione del recettore o ne abolivano completamente la funzione;



ii) varianti patogenetiche “recettore difettive” che riducevano ma non abolivano completamente l’attività del recettore (13, 17).

I pazienti recettore negativi (*LDLR*-NEG), che rappresentavano circa il 25% dell’intera popolazione Ho-FH, presentano un profilo clinico e biochimico decisamente più severo di quello rilevato nei pazienti recettore difettivi (*LDLR*-DEF): concentrazioni plasmatiche medie di colesterolo LDL di 20 vs 13 mmol/L e di colesterolo HDL di 0,8 vs 1,1 mmol/L; una più precoce diagnosi clinica e genetica, in relazione alle più gravi e premature manifestazioni cliniche (in particolare xantomatosi cutanea nella prima infanzia ed eventi cardiovascolari ad una età media di 22,5 vs 46,5 anni) ed una età al decesso di alcuni pazienti durante il follow-up di 26 vs 44 anni. Tale differenza è stata documentata anche da altri gruppi di ricerca in altri paesi che hanno osservato che anche la riposta alla terapia ipolipemizzante era più efficace nei pazienti “recettore difettivi” rispetto ai pazienti “recettore negativi” (19-22).

L’Ho-FH dovuta a varianti patogenetiche negli altri due geni candidati (*APOB* e *PCSK9*) è stata riscontrata in un numero di pazienti molto ridotto in ragione della frequenza estremamente bassa di varianti patogenetiche di questi due geni nella popolazione Italiana (17). Non abbiamo attualmente riscontrato nessun paziente con varianti patogenetiche bialleliche con guadagno di funzione del gene *PCSK9*. Come atteso abbiamo identificato solo pochi pazienti doppi eterozigoti (4 pazienti *LDLR/APOB*, 3 dei quali non-relati, e 3 pazienti *LDLR/PCSK9*, 2 dei quali non relati) (17, 23).

Viene spontanea la domanda se vi siano pazienti italiani con fenotipo Ho-FH a trasmissione autosomica co-dominante senza mutazioni dei geni candidati (*LDLR*, *APOB* e *PCSK9*). Al momento una condizione di questo genere, che potrebbe derivare dal coinvolgimento di altro gene ancora ignoto, non è stata riscontrata nei pazienti Italiani con fenotipo Ho-FH genotipizzati, e non ci risulta che una simile condizione sia stata descritta da altri autori in altri paesi.

I gruppi di ricerca Italiani che hanno dato un significativo contributo alla caratterizzazione molecolare dei pazienti Ho-FH, hanno anche avviato la costituzione di una rete di centri clinici e di laboratorio (rete LIPIGEN) finalizzata, tra l’altro, alla caratterizzazione fenotipica ed alla genotipizzazione di questi pazienti sull’intero territorio nazionale (24, 25).

## ■ FENOCOPIE DELLA Ho-FH. LA IPERCOLESTEROLEMIA A TRASMISSIONE RECESSIVA (AUTOSOMAL RECESSIVE HYPERCHOLESTEROLEMIA, ARH)

Nel contesto di questa rassegna, come fenocopia della Ho-FH è intendersi una condizione clinica indistinguibile fenotipicamente dalla Ho-FH classica, ma che:

- 1) non è causata da varianti patogenetiche dei classici geni candidati (*LDLR*, *APOB* e *PCSK9*);
- 2) ha una modalità di trasmissione di tipo recessivo.

La descrizione di alcuni pazienti con fenotipo Ho-FH a trasmissione recessiva identificati originariamente dal gruppo di ricerca diretto dal Prof. Renato Fellin, Università di Padova, e poi da altri gruppi italiani, incluso il nostro, ha posto le basi per una serie di ricerche che hanno portato, nell’ambito di una collaborazione internazionale con il gruppo di Dallas (Prof. Helen H. Hobbs, Prof. Jonathan C. Cohen) all’identificazione del gene coinvolto e delle sue varianti causative. In ragione della modalità di trasmissione questa condizione clinica è stata denominata Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH) (26-31). Il gene coinvolto denominato, LDL-Receptor Adaptor Protein 1, *LDLRAP1* codifica per una proteina che interagendo con la coda citoplasmatica del *LDLR* ne facilita la collocazione nelle fossette rivestite di clatrina nella membrana plasmatica. Questa proteina adattatrice è indispensabile per la funzione del *LDLR* negli epatociti, le cellule principalmente coinvolte nella rimozione delle LDL dal compartimento plasmatico. La sua assenza o



mancata funzione non consente l'internalizzazione delle LDL da parte degli epatociti (29). La ARH è una condizione estremamente rara nelle popolazioni Europee, fatta eccezione per la popolazione Sarda nella quale la sua frequenza stimata è intorno ad 1: 40.000. Diversi laboratori italiani hanno caratterizzato le mutazioni del gene *LDLRAP1*. Le mutazioni riscontrate nella popolazione Sarda sono soltanto due (c.65G>A, p.(Trp22\*) e c.432\_433insA, p.(Ala145Serfs\*26)). Esse sono presenti in omozigosi (44 pazienti) o in eterozigosi composta (16 pazienti), suggerendo la presenza di un effetto fondatore in una popolazione geograficamente isolata (30). Dal punto di vista fenotipico i pazienti ARH presentano un quadro clinico comparabile con quello dei pazienti con la forma meno grave di Ho-FH autosomica co-dominante, ovvero quella dovuta a varianti patogenetiche del gene *LDLR* definite "recettore difettive" (ARH vs *LDLR*-DEF: colesterolo LDL 14 vs 13 mmol/L; colesterolo HDL 1.13 vs 1.06 mmol/L; età media al primo evento coronarico di 49,5 vs 46,5 anni; età media al decesso di alcuni pazienti durante il follow-up di 46 vs 44 anni) (31, 32). Unica differenza statisticamente significativa è risultata la maggiore prevalenza della xantomatosi cutanea nei pazienti ARH (ARH vs *LDLR*-DEF: 58% vs 33%).

## ■ LA SITOSTEROLEMIA

La sitosterolemia è un raro disordine a trasmissione autosomica recessiva, descritto per la prima volta nel 1974 da Bhattacharyya e Connor (33). Il termine sitosterolemia deriva dall'accumulo nel plasma di steroli vegetali (in prevalenza Sitosterolo e Campesterolo). Il quadro clinico, particolarmente nella prima infanzia, presenta forti analogie con la Ho-FH quali la presenza di xanthomi, xanthelasmi e livelli di LDL estremamente elevati. Uno degli aspetti caratteristici di questa condizione, che consente la diagnosi differenziale con la Ho-FH, è dato dalla notevole riduzione dei livelli di LDL in risposta alla restrizione del contenuto di colesterolo nella dieta, così come dalla

tangibile e rapida riduzione dei livelli plasmatici di LDL a seguito di trattamento con ezetimibe (eventi che non si verificano nella Ho-FH classica o nella ARH) (33-35). La sitosterolemia è dovuta a varianti patogenetiche bialleliche in uno dei due geni (*ABCG5* ed *ABCG8*) che nell'enterocita codificano per due trasportatori (*ABCG5* ed *ABCG8* rispettivamente) coinvolti nella ri-escrezione di colesterolo e degli steroli vegetali dagli enterociti al lume intestinale (36, 37). Molteplici sono le mutazioni dell'uno o dell'altro gene riscontrate nei pazienti con sitosterolemia (36-38). A nostra conoscenza solo pochi pazienti Italiani con sitosterolemia sono stati caratterizzati a livello molecolare (38). Riteniamo tuttavia che uno studio molecolare sistematico delle ipercolesterolemie gravi in età pediatrica potrebbe portare all'identificazioni di alcuni pazienti con sitosterolemia, una condizione la cui frequenza è probabilmente sottostimata, che risponde molto bene a trattamenti dietetici e farmacologici (33-35, 38).

## ■ CARATTERIZZAZIONE GENETICO-MOLECOLARE DEI PAZIENTI Ho-FH NEL QUADRO DEL PROGETTO LIPIGEN

Come è noto uno degli obiettivi del consorzio LIPIGEN è caratterizzazione genetico-molecolare di pazienti italiani con fenotipo clinico suggestivo di ipercolesterolemia familiare. Grazie al coinvolgimento di molti centri clinici, numerosi pazienti con diagnosi clinica di probabile FH sono stati genotipizzati. Alcuni di essi sono risultati essere portatori di due varianti patogenetiche in uno o più dei geni candidati per la FH a trasmissione co-dominante, quindi da considerarsi, a prima vista, FH omozigoti. Tuttavia la presenza di due mutazioni non necessariamente implica che il paziente sia omozigote. Nel caso di due identiche varianti patogenetiche nello stesso gene (es. nel gene *LDLR*) si può affermare, in modo definitivo la presenza di una condizione di omozigosi (nella fattispecie di "omozigosi vera"). Diverso è il caso di due differenti va-

rianti patogenetiche nello stesso gene, che suggerisce, ma non dimostra, una condizione di “eterozigosi composta”. Quest’ultima, per essere confermata in via definitiva, richiede la ricerca delle varianti patogenetiche nei familiari, al fine di stabilire se esse sono sullo stesso allele o su due alleli diversi. Infine il riscontro di due varianti patogenetiche in due diversi geni candidati, indica in via definitiva, una condizione di “doppia eterozigosi”. Tutto ciò per riaffermare che i risultati dell’analisi molecolare devono essere correttamente interpretati prima di arrivare a conclusioni diagnostiche definitive (39).

È molto verosimile che l’analisi genotipica di numerosi individui FH prevista nel progetto LIPIGEN porti all’identificazioni di pazienti genotipicamente “omozigoti veri”, “eterozigoti composti” o “doppi eterozigoti”, che presentano un fenotipo molto meno grave rispetto a quello “classico” della HoFH atteso sulla base dei documenti di consenso (19). Le ragioni per la presenza di un fenotipo “attenuato” possono essere legate sia al tipo di variante del gene coinvolto (presenza di varianti patogenetiche ad impatto biologico lieve o moderato), ovvero alla presenza nel genoma di altre varianti geniche che possono controbilanciare gli effetti patogenetici delle varianti presenti nei geni candidati dell’FH (40, 41).

## ■ CONCLUSIONI

In questa breve rassegna abbiamo cercato di riassumere le fasi principali della caratterizzazione cellulare e genetico molecolare dei pazienti Italiani con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il ragguardevole numero di pazienti studiati fino ad ora consente di avere un quadro sufficientemente informativo dell’assetto genotipico e fenotipico di questi pazienti nel nostro paese. La sfida futura in questo campo sarà quella di identificare, con l’impiego delle nuove tecnologie di indagine genetica ora disponibili, l’assetto di altri geni che possono influenzare l’espressione fenotipica della malattia ed eventualmente la diversa risposta agli interventi terapeutici oggi disponibili.

## Collaboratori

L’aggiornamento dei database dei pazienti con fenotipo omozigote per Ipercolesterolemia Autosomica Dominante (ADH) o recessiva (ARH) è stato effettuato grazie alla collaborazione dei seguenti ricercatori:

ANGELO BALDASSARE CEFALÙ  
*Dipartimento PROMISE, Scuola di Medicina,  
Università di Palermo*

Patrizia Suppressa  
*Medicina Interna e Centro sovraziendale malattie rare “C. Frugoni”  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari*

GABRIELLA IANNUZZO  
*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia,  
Università Federico II, Napoli*

PAOLO CALABRÒ  
*Divisione di Cardiologia Clinica, A.O.R.N. Sant’Anna  
e San Sebastiano, Caserta*

MARCO BUCCI  
*Dipartimento di Medicina e Scienze dell’Invecchiamento,  
Università G. d’Annunzio, Chieti*

LAURA D’ERASMO  
*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche,  
Università di Roma “Sapienza”, Roma*

PAOLA SABRINA BUONUOMO  
*UOC Malattie Rare, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

TIZIANA SAMPIETRO  
*Centro per le Dislipidemie Ereditarie, Fondazione Toscana  
Gabriele Monasterio, Pisa*

LIVIA PISCIOTTA  
*Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche,  
Università di Genova, Genova*

SERGIO D’ADDATO  
*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,  
Policlinico di S. Orsola, Bologna*

ARRIGO CICERO  
*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,  
Policlinico di S. Orsola, Bologna*

CLAUDIO RABACCHI  
*Dipartimento di Scienze della Vita, Università di Modena  
e Reggio Emilia, Modena*

TOMMASO FASANO, CHIARA TRENTI,  
EMANUELE NEGRI  
*Azienda Ospedaliera IRCCS Santa Maria Nuova,  
Reggio Emilia*

CHIARA PAVANELLO  
*Centro Enrica Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze  
Farmacologiche e Biomolecolari, Università di Milano*

MANUELA CASULA  
*Centro di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva SEFAP),  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari,  
Università di Milano, Milano*

FULVIO SILEO  
*Divisione Endocrinologica, Ospedali Riuniti, Bergamo*

MARIA GRAZIA ZENTI  
*Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, AOUIVR,  
Verona*

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial Hypercholesterolemia. In Scriver C.R., Beaudet A.L. The metabolic basis of inherited disease, McGraw-Hill New York. 2001; 2863-2013,
2. Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17093.
3. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Inoue T, et al. Hokuriku FH Study Group. Genotypic and phenotypic features in homozygous familial hypercholesterolemia caused by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) gain-of-function mutation. *Atherosclerosis*. 2014; 2360: 54-61.
4. Alves AC, Etxebarria A, Medeiros AM, Benito-Vicente A, Thedrez A, Passard M et al. Characterization of the first PCSK9 gain of function homozygote. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66: 2152-2154.
5. Goldstein JL, Brown MS. Binding and degradation of low density lipoproteins by cultured human fibroblasts: Comparison of cells from a normal subject and from a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Biol Chem*. 1974; 249: 5153-5162.
6. Goldstein JL, Basu SK, Brown MS: Receptor-mediated endocytosis of low density lipoprotein in cultured cells, in Colowick SP, Kaplan NO (eds): *Methods in Enzymology*, Volume 98. Orlando, Fla, Academic Press, Inc. 1983; 241-260.
7. Goldstein JL. Brown M.S. The LDL receptor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 29: 431-438, 2009.
8. Cassi E, Massarotti G, Bernieri A, Cova L, Colombo A, Beretta R, Pagani C. Familial hypercholesterolemia. Clinico-diagnostic and therapeutic aspects. *Minerva Med*. 1978; 69: 3399-3340.
9. Postiglione A, Rubba P, Scarpato N, Iannuzzi A, Mancini M. Increased blood flow to lower limbs after plasma exchange in two patients with familial hypercholesterolemia *Atherosclerosis*. 1982; 41: 421-425.
10. Rubba P, Postiglione A, Scarpato N, Iannuzzi A, Mancini M. Improved reactive hyperemia test after plasma exchange in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1985; 56: 237-242.
11. Faccenda F, Rubba P, Gnasso A, Pauciullo P, Postiglione A, Cortese C, Mancini M. Noninvasive ultrasound evaluation of pressure gradients in aortic root of homozygotes for familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis*. 1990; 10: 710-713.
12. Postiglione A, Nappi A, Brunetti A, Soricelli A, Rubba P, Gnasso A, Cammisa M, et al. Relative protection from cerebral atherosclerosis of young patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1991; 90: 23-30.
13. Bertolini S, Cassanelli S, Garuti R, Ghisellini M, Simone ML, Rolleri M, et al. Analysis of LDL receptor gene mutations in Italian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 408-418.
14. Daga A, Mattioni T, Balestreri R, Coviello DA, Corte G, Bertolini S. Use of three DNA polymorphisms of the LDL receptor gene in the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Hum Genet*. 1990; 84: 412-416.
15. Bertolini S, Coviello DA, Masturzo P, Zucchetto E, Elicio N, Balestreri R, et al. RFLPs of the LDL-receptor gene: their use in the diagnosis of FH and in evaluation of different levels of gene expression on normal subjects. *Eur J Epidemiol*. 1992 (Suppl. 1): 18-25.
16. Lelli N, Ghisellini M, Gualdi R, Tiozzo R, Calandra S, Gaddi A, et al. Characterization of three mutations of the low density lipoprotein receptor gene in Italian patients with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb*. 1991; 11: 234-243.
17. 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.
18. Bertolini S, Pisciotta L, Fasano T, Rabacchi C, Calandra S. The study of familial hypercholesterolemia in Italy: A narrative review- *Atheroscler*. 2017; (Suppl. 29): 1-10.
19. 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.
20. Raal FJ, Sjouke B, Hovingh GK, Isaac BF. Phenotype diversity among patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A cohort study. *Atherosclerosis*. 2016; 248: 238-244.
21. Sánchez-Hernández RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016; 9: 504-510.
22. Luirink IK, Braamskamp MJAM, Wiegman A, Hartgers ML, Sjouke B, Defesche JC, Hovingh GK The clinical and molecular diversity of homozygous familial hypercholesterolemia in children: Results from the GeneTics of clinical homozygous hypercholesterolemia (GoTCHA) study. *J Clin Lipidol*. 2019; 13: 272-278.

23. Pisciotta L, Priore Oliva C, Cefalù AB, Noto D, Bellocchio A, Fresa R, et al. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2006; 186: 433-440.
24. Averna M, Cefalù AB, Casula M, Noto D, Arca M, Bertolini S, et al. LIPIGEN Group Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atheroscler*. 2017; 29: 11-16.
25. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, Averna M, Bertolini S, Calandra S, et al. LIPIGEN Group. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atheroscler*. 2017; 29 (Suppl.): 17-24.
26. Zuliani G, Vigna GB, Corsini A, Maioli M, Romagnoni F, Fellin R. Severe hypercholesterolaemia: unusual inheritance in an Italian pedigree. *Eur J Clin Invest*. 1995; 25: 322-331.
27. Zuliani G, Arca M, Signore A, Bader G, Fazio S, Chianelli M, et al. Characterization of a new form of inherited hypercholesterolemia. *Familial Recessive Hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19: 802-809.
28. Calandra S, Bertolini S. Unusual inheritance of severe primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1999; 144: 464-466.
29. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001; 292: 1394-1398.
30. 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.
31. Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene*. 2015; 555: 23-32.
32. 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.
33. Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest*. 1974; 53: 1033-1043.
34. Yoo E-G. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 21: 7-14.
35. Ajagbe BO, Othman RA, Myrie SB. Plant sterols, stanols, and sitosterolemia. *J AOAC Int*. 2015, 98: 716-723
36. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000; 290: 1771-1775.
37. Lu K, Lee MH, Hazard S, Brooks-Wilson A, Hidaka H, Kojima H, et al. Two genes that map to the STSL locus cause sitosterolemia: genomic structure and spectrum of mutations involving sterolin-1 and sterolin-2, encoded by ABCG5 and ABCG8, respectively. *Am J Hum Genet*. 2001; 69: 278-290.
38. Buonuono PS, Iughetti L, Pisciotta L, Rabacchi C, Papadia F, Bruzzi P, et al. Timely diagnosis of sitosterolemia by next generation sequencing in two children with severe hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2017; 262: 71-77.
39. Sjouke B, Defesche JC, Hartgers ML, Wiegman A, Roeters van Lennep JE, et al. Double-heterozygous autosomal dominant hypercholesterolemia: Clinical characterization of an underreported disease. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 1462-1469.
40. Huijgen R, Sjouke B, Vis K, de Randamie JS, Defesche JC, et al. Genetic variation in APOB, PCSK9, and ANGPTL3 in carriers of pathogenic autosomal dominant hypercholesterolemic mutations with unexpected low LDL-C levels. *Hum Mutat*. 2012; 33: 448-455.
41. Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16: 9-20.

# Ipercolesterolemia familiare omozigote: nuove evidenze e raccomandazioni ai medici per migliorare la diagnosi e la gestione clinica

Maurizio Averna

Professore ordinario di Medicina Interna, Direttore della U.O.C. di Medicina Clinica, Respiratoria e delle Urgenze A.O.U.P. "P. Giaccone", Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica, Università di Palermo

## RIASSUNTO

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

**Metodi e risultati.** La diagnosi precoce della HoFH e l'inizio tempestivo della dieta e della terapia ipolipemizzante sono critici. Il test genetico può fornire una diagnosi definitiva ma, se non disponibile, livelli di LDL marcatamente elevati e xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni, o livelli elevati non in trattamento di LDL in linea con quelli di un FH eterozigote in entrambi i genitori, sono indicativi di HoFH. Si raccomanda che i pazienti con sospetto di HoFH siano tempestivamente inviati a centri specializzati per una valutazione della ACVD globale e per la gestione clinica. L'intervento sullo stile di vita e la terapia intensiva con statine sono i pilastri del trattamento. Idealmente, andrebbe iniziato nel primo anno di vita o appena effettuata la diagnosi, spesso aggiungendo ezetimibe e altre terapie ipolipemizzanti. Poiché raramente i pazienti raggiungono gli obiettivi di colesterolo LDL, si raccomanda in aggiunta l'afèresi delle lipoproteine, ove disponibile, preferibilmente avviato dai 5 anni e non oltre gli 8. Il numero di approcci terapeutici per la HoFH è aumentato a seguito dell'approvazione di lomitapide e mipomersen. Data la gravità della ACVD, si consiglia un regolare follow-up, comprendente la valutazione ecocardiografica Doppler del cuore e dell'aorta annualmente, test da sforzo e, se disponibile, la tomografia computerizzata angiografia coronarica ogni 5 anni, o meno se ritenuto necessario.

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

**Keywords:** Ipercolesterolemia familiare omozigote, Diagnosi, Genetica, Eterogeneità fenotipica, Statine, Ezetimibe, Aferesi delle lipoproteine, Lomitapide, Mipomersen.

Autore corrispondente

Prof. Maurizio Averna  
E-mail: maurizio.averna@unipa.it



## ■ INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara e pericolosa per la vita, caratterizzata clinicamente da livelli di colesterolo plasmatico  $>13$  mmol/L ( $>500$  mg/dL), estesi xantomi e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ACVD) marcata, precoce e progressiva. Gli studi su colture di fibroblasti da questa tipologia di pazienti hanno mostrato un grave difetto nella capacità di legare e interiorizzare le particelle LDL; è stato successivamente dimostrato che questo è causato da mutazioni in entrambi gli alleli del gene che codifica per il recettore LDL (LDLR) (1). Recenti evidenze genetiche, tuttavia, suggeriscono che in alcuni individui con ipercolesterolemia familiare omozigote possano essere presenti mutazioni in alleli di altri geni, tra cui APOB, PCSK9 e LDLRAP1. Se non trattata, la maggior parte dei pazienti con livelli di colesterolo LDL (c-LDL) marcatamente elevati sviluppa aterosclerosi clinicamente evidente prima dei 20 anni di età, e in genere non sopravvive oltre i 30 anni (1). Pertanto, gli obiettivi primari della gestione della patologia sono la prevenzione della ACVD, attraverso un immediato e completo controllo della ipercolesterolemia, e la diagnosi precoce delle complicanze, con particolare attenzione all'occlusione ostiale e alla stenosi aortica (2). Purtroppo, la HoFH è di solito diagnosticata quando si è già sviluppata una considerevole aterosclerosi coronarica, sottolineando la necessità di ottimizzazione del trattamento già durante l'infanzia.

I recenti progressi hanno evidenziato prevalenza e eterogeneità dei difetti genetici alla base della HoFH e del suo fenotipo clinico, che sono entrambe più elevate di quanto originariamente creduto. Pertanto, questo Consensus Panel sulla Ipercolesterolemia Familiare della European Atherosclerosis Society (EAS) ha criticamente valutato i dati attuali ed emergenti, con l'obiettivo di fornire indicazioni cliniche per il riconoscimento e la gestione dei pazienti con HoFH. Queste raccomandazioni sono rivolte non solo a cardiologi e lipidologi, ma anche ad un ampio spettro di

medici, compresi i medici di medicina generale, i pediatri, i dermatologi e gli endocrinologi, che sono spesso i primi a vedere questi pazienti e, auspicabilmente, ad indirizzarli dallo specialista. Queste raccomandazioni saranno anche un punto di riferimento utile per i processi decisionali relativi all'erogazione dell'assistenza sanitaria per i soggetti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

## ■ PREVALENZA DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE CLINICAMENTE E GENETICAMENTE CONFERMATA

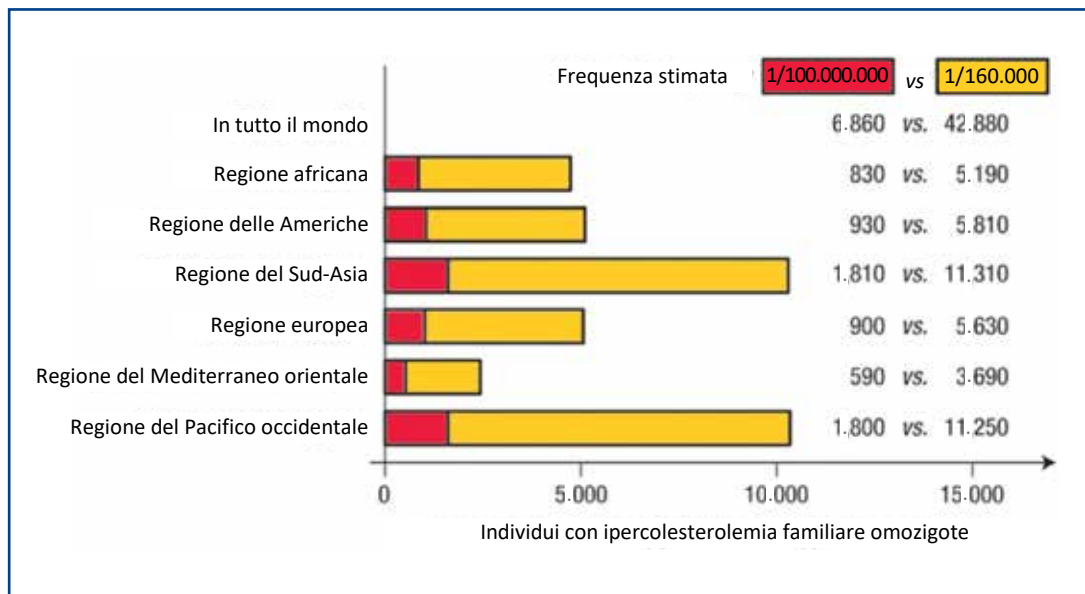
Storicamente, la frequenza di HoFH identificata clinicamente è stata stimata in 1 su 1.000.000, e per la HeFH in 1 su 500 (1), sebbene siano state riscontrate frequenze più alte in popolazioni specifiche, come i franco-canadesi, gli afrikaner in Sudafrica o i libanesi cristiani, a causa dell'effetto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

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

## ■ GENETICA DELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

Le proteine note per influenzare la funzione del recettore LDL e il loro ruolo sono riassunte nella *Figura 2*. La maggior parte dei pazienti con HF omozigote geneticamente confermata ha due alleli mutati del gene LDLR (MIM 606945) ed entrambi i genitori





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

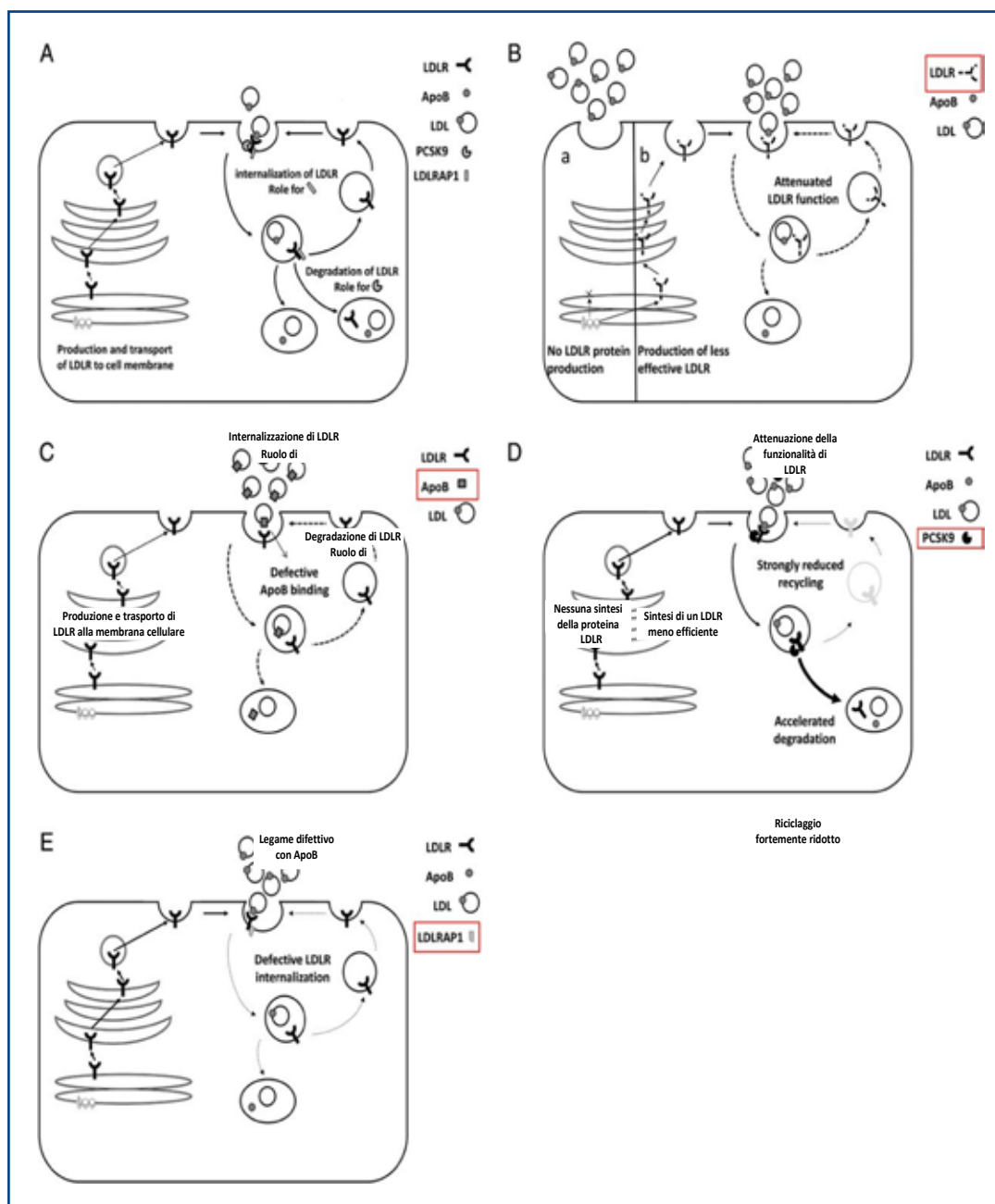
hanno FH in eterozigosi. Recentemente, mutazioni in alleli di altri tre geni sono stati identificati come causali, in alcuni casi determinanti un fenotipo grave simile a quello della HoFH. Questi geni secondari sono APOB (MIM 107730), che codifica per l'apolipoproteina (apo) B, PCSK9 (MIM 607786), che codifica per la proteina proconvertasi subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9), e LDLRAP1 (MIM 695747), che codifica per la proteina adattatrice 1 del recettore LDL e determina un fenotipo recessivo, in quanto i genitori portatori hanno profili lipidici normali (6). I pazienti sono omozigoti, con la stessa mutazione in entrambi gli alleli dello stesso gene, o più comunemente eterozigoti composti, con diverse mutazioni in ogni allele dello stesso gene, o doppi eterozigoti, con mutazioni in due geni diversi che influenzano la funzione del recettore LDL (Figura 3).

#### Eterogeneità genetica e variabilità fenotipica

Indipendentemente dal difetto genetico, la gravità del fenotipo HF omozigote dipende dall'attività residua del recettore LDL. Sulla base di prove *in vitro* nelle colture di fibroblasti, i pazienti con ipercolesterolemia familiare

omozigote clinicamente definita sono convenzionalmente classificati come *receptor-negative* (attività residua <2%) o *receptor-defective* (attività residua 2-25%) (1). I pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote che sono *receptor-negative* hanno livelli di c-LDL più elevati e peggiore prognosi clinica rispetto ai pazienti *receptor-defective* (2, 7, 8).

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



**FIGURA 2 •** Proteine che influenzano la funzione del recettore delle LDL.

A) (1) Il recettore LDL di nuova sintesi (LDLR) viene trasportato alla membrana cellulare. Raggiunta la superficie cellulare, il recettore si lega alla apolipoproteina B-100 (apoB-100), la proteina principale delle LDL, formando un complesso (2). Il complesso LDL-LDLR, che si trova in una fossa rivestita da clatrina, è endocitato tramite interazioni che coinvolgono la proteina adattatrice 1 del recettore LDL (LDLRAP1).

3) All'interno dell'endosoma, i complessi si dissociano: apoB-100 e lipidi sono destinati alla degradazione tramite lisosoma, il recettore delle LDL ricicla alla membrana cellulare. (4) La pro-proteina convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 (PCSK9) agisce come un inibitore post-trascrizionale del LDLR e, attraverso un'interazione con esso, porta il recettore a degradazione, anziché riciclo.

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

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

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

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

tazione LDLR-negative < mutazioni omozigoti LDLR-negative (Figura 4).

Altre fonti di variabilità nel fenotipo della HoFH possono derivare da varianti genetiche con piccolo effetto (polimorfismi a singolo nucleotide comuni), interazioni gene-gene e gene-ambiente e influenze non mendeliane ed epigenetiche (6, 9, 10).

Un accesso maggiore e una più ampia applicazione clinica delle tecniche di sequenzia-

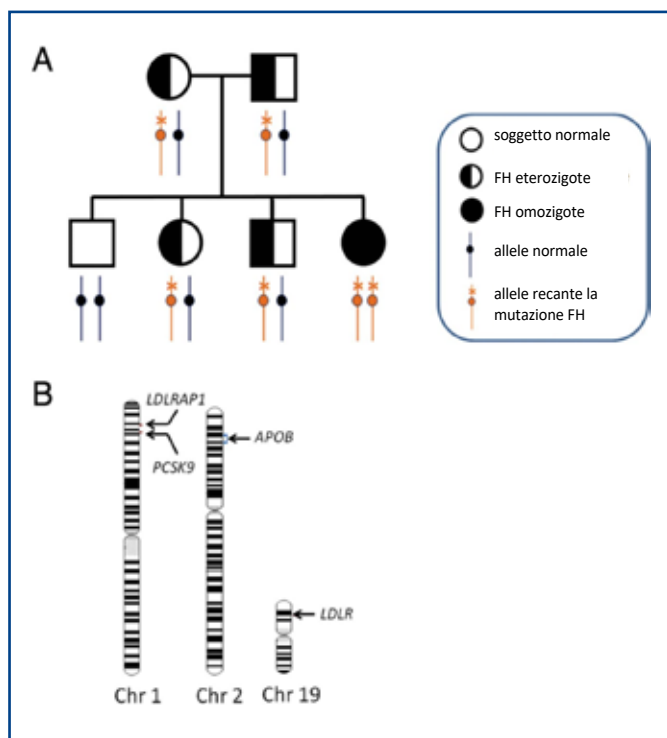
mento di nuova generazione sono fondamentali per definire tale variabilità, nonché individuare geni causativi supplementari, con importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche.

## ■ CARATTERISTICHE METABOLICHE DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

La funzionalità alterata del recettore LDL è alla base degli elevati livelli lipidici nella ipercolesterolemia familiare omozigote. Sebbene una difettosa captazione epatica delle LDL sia la conseguenza principale e più diretta, altre modifiche metaboliche possono contribuire alle caratteristiche della patologia e all'accelerato processo di aterosclerosi connessi con l'ipercolesterolemia familiare omozigote. Il metabolismo dell'apoB nella HoFH rimane da chiarire, anche se dati *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che le mutazioni LDLR-negative siano associate a ipersecrezione epatica di apoB. Inoltre, anche se i livelli di trigliceridi sono spesso all'interno della normalità, è stata talvolta osservata ipertrigliceridemia, più comune con una crescente prevalenza della sindrome metabolica.

La diminuzione del catabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi può derivare da carente funzionalità del recettore LDL e spiegare la dislipidemia postprandiale. L'ipercolesterolemia familiare è anche associata a un aumento dei livelli plasmatici di lipoproteina (a) tramite un meccanismo non definito che potrebbe non coinvolgere direttamente il recettore LDL.

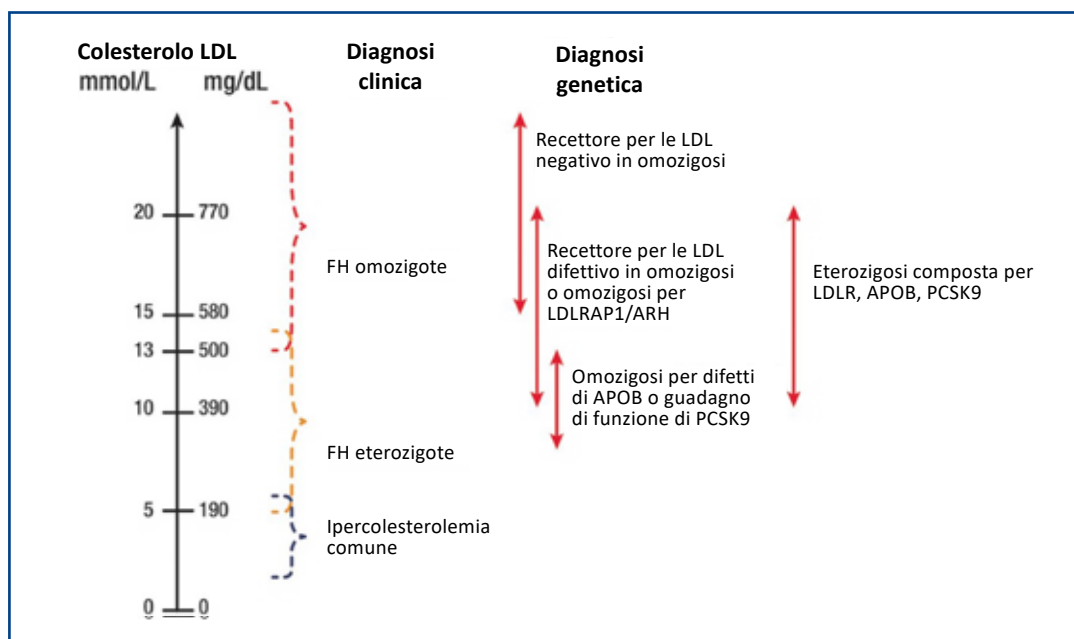
I livelli di Lp(a) tendono ad essere più elevati nella HoFH che nella eterozigote, e sono indipendenti da variazioni genetiche della apolipoproteina (a) (4). Infine, i pazienti HF omozigoti hanno spesso bassi livelli di colesterolo HDL, probabilmente a causa di accelerato turnover dell'apoA-I e di un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



**FIGURA 3 •** Ereditarietà ed eterogeneità genetica dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

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

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



**FIGURA 4** • Variabilità fenotipica nell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

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

## ■ DIAGNOSI DI IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

La diagnosi di HF omozigote può essere effettuata sulla base di criteri genetici o clinici (*Box 1*). Anche se i test genetici possono fornire una diagnosi definitiva, bisogna riconoscere che in alcuni pazienti la conferma genetica resta irraggiungibile, nonostante un'indagine esauriente; infatti, non può essere esclu-

sa l'esistenza di geni FH non ancora noti (4). Storicamente, la HoFH è più spesso diagnosticata sulla base di una concentrazione plasmatica di c-LDL non trattato >13 mmol/L (>500 mg/dL) o trattato di  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 300$  mg/dL) e della presenza di xantomi cutanei o tendinei prima dell'età di 10 anni, o della presenza di livelli elevati di LDL in trattamento in entrambi i genitori, coerenti con HeFH.

### Livelli plasmatici di colesterolo LDL

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

#### Box 1 - Criteri per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote

- Conferma genetica di due alleli mutati ai loci per LDLR, APOB, PCSK9 o LDLRAP1

oppure

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

oppure

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

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

dividuati nei Paesi Bassi hanno livelli di c-LDL tra 5,6 e 9,8 mmol/L (*Wiegman personal communication*). Tale eterogeneità fenotipica può essere almeno in parte spiegata con l'eterogeneità genotipica precedentemente descritta. Perciò i cut off per le LDL qui riportati non dovrebbero essere la sola guida per la diagnosi. In effetti, il cut off  $>8$  mmol/L ( $>300$  mg/dL) per il c-LDL trattato è considerato ormai obsoleto, data la molteplicità di trattamenti ipolipemizzanti che questi pazienti generalmente ricevono. Questo punto è chiaramente illustrato in uno studio recente in cui i pazienti con HoFH, con diagnosi confermata geneticamente, avevano livelli basali di c-LDL a partire da 3,9 mmol/L ( $\sim 150$  mg/dL) in terapia con diversi agenti ipolipemizzanti (21), così come descritto in un altro recente report (5).

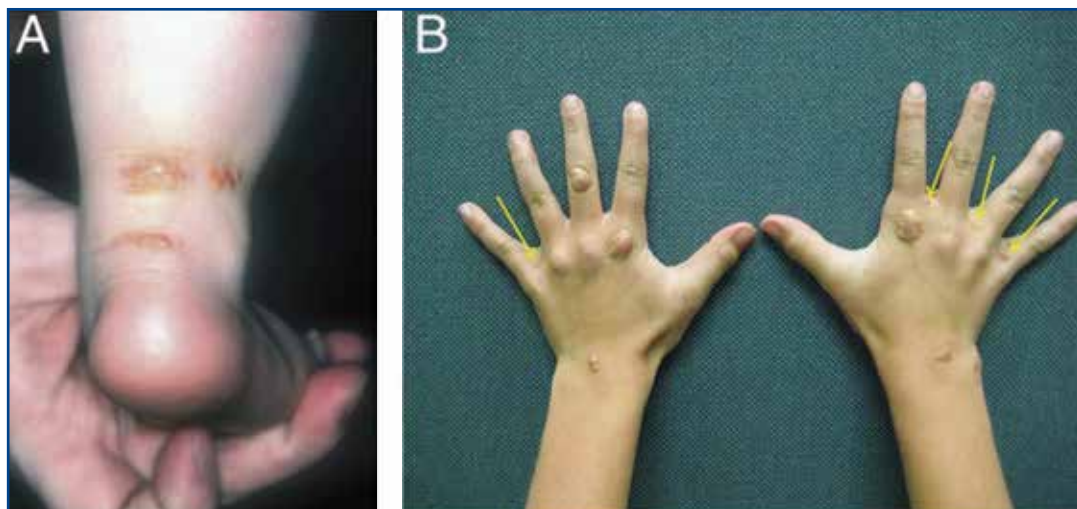
### Xantomi e arco corneale

Anche se non esclusivamente associata con HF omozigote, la presenza di xantomi cutanei o tuberosi nei bambini è altamente suggestiva di diagnosi (*Figura 5*). Le evidenze dall'*arcus corneae* rafforzano la diagnosi clinica. Come si è visto per i livelli di c-LDL, la variabilità nell'età di comparsa e l'estensione degli xantomi possono essere in parte spiegate dalle mutazioni sottostanti, e un'apparizione precoce di xantomi sembra associata con uno

status *receptor-negative* piuttosto che *receptor-defective* (2, 8). I depositi di colesterolo in tendini e articolazioni possono portare a tendiniti e dolori articolari, che compromettono la qualità della vita dei pazienti, con possibile necessità di rimozione chirurgica. In rari casi, i pazienti possono presentare xantomi giganti di colesterolo ectopico nel cervello, nel mediastino e nei muscoli della natica (13). Dal momento che il rinvio ai centri specialistici in seguito alla comparsa di xantomi nei bambini piccoli è spesso il fattore chiave per la diagnosi di HF omozigote (2, 14-16) il riconoscimento tempestivo è fondamentale per la diagnosi precoce. La presenza di livelli di LDL marcatamente elevati e l'assenza di sintomi neurologici, cognitivi e oftalmici distinguono i pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote da pazienti con xantomatosi cerebrotendinea (17).

### Storia familiare

Un'attenta anamnesi familiare è essenziale per la valutazione complessiva della possibile FH in generale, e in particolare per la HoFH (4). Nel caso di mutazioni autosomiche dominanti (nei geni LDLR, PCSK9 e APOB), entrambi i genitori sono eterozigoti obbligati e quindi mostrano elevati livelli di c-LDL (spesso oltre il 95° percentile età e sesso-specifici per Paese) e una forte storia familiare



**FIGURA 5** • Xantomi cutanei e tuberosi nell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

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

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



positiva di ACVD precoce (<55 anni negli uomini e <60 anni nelle donne tra i parenti di primo grado). Nel caso di ipercolesterolemia autosomica recessiva (dovuta a mutazioni LDLRAP1), i genitori possono presentare livelli di LDL nel range di normalità e una valutazione familiare allargata può rivelare un modello ereditario autosomico recessivo. Lo screening sistematico a cascata o quello opportunistico offrono a futuri genitori con HeFH la possibilità di prendere decisioni informate prima del concepimento e di identificare alla nascita pazienti con HF omozigote, consentendo in tal modo l'inizio precoce del trattamento. L'individuazione di HF omozigoti può anche guidare lo screening a cascata 'inverso' nei genitori e nei parenti

### Differenze con la sitosterolemia

Sebbene nella maggior parte dei casi la diagnosi di HF omozigote è relativamente semplice, un altro disturbo del metabolismo lipidico, la sitosterolemia (o fitosterolemia) può avere una presentazione clinica molto simile, con la presenza di xantomi tendinei e/o tuberoli nell'infanzia, associata con un drammatico aumento del colesterolo plasmatico e complicanze aterosclerotiche (18). Va comunque notato che tale malattia aterosclerotica non è sempre presente in soggetti sitosterolemici geneticamente definiti, come mostrato in un recente report (19). Similmente all'ipercolesterolemia autosomica recessiva, la sitosterolemia ha ereditarietà autosomica recessiva e di conseguenza i genitori possono presentare livelli di colesterolo normali. Due principali caratteristiche differenziano la sitosterolemia dalla HoFH:

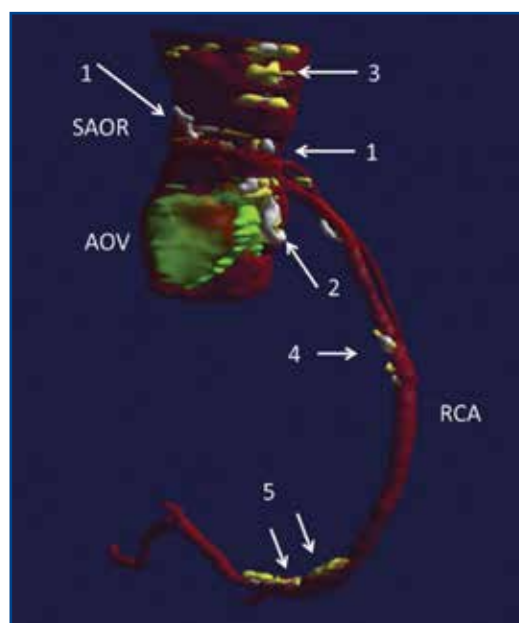
- 1) marcato (>30 volte) aumento delle concentrazioni plasmatiche di steroli vegetali (18);
- 2) livelli di colesterolo elevati, che rispondono bene alla dieta e a sequestranti degli acidi biliari o ezetimibe e possono normalizzarsi entro le prime due decadi di vita (18, 19).

La diagnosi è confermata da analisi genetiche, con mutazioni in due geni ABC (*ATP binding cassette*), *ABCG5* e/o *ABCG8*, dimostrate causali per la sitosterolemia (18).

In sintesi, il Consensus Panel raccomanda una diagnosi successiva a un'attenta valutazione delle caratteristiche cliniche e della storia della famiglia, così come test genetici quando la diagnosi clinica è incerta o per facilitare lo screening a cascata 'inverso', che è comunque fortemente raccomandato.

## ■ COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI E STORIA NATURALE

L'esposizione a livelli plasmatici marcatamente elevati di c-LDL dalla nascita è alla base della serie di complicanze ACVD tipiche della HF omozigote (4). Il *cholesterol-year score*, una misura integrata della gravità e della durata dell'ipercolesterolemia, è direttamente associato con la deposizione di colesterolo vascolare ed extravascolare in pazienti con HoHF (20), rinforzando così il



**FIGURA 6 •** Vista postero-laterale della angiografia con tomografia computerizzata di un paziente con ipercolesterolemia familiare omozigote.

Le frecce indicano:

- 1) placche aterosclerotiche calcificate (in bianco) e non calcificate (in giallo) nella regione della valvola sopra-aortica;
- 2) placche calcificate nella regione della valvola aortica (in verde);
- 3) placche calcificate e non calcificate nell'aorta ascendente;
- 4 e 5) placche calcificate, non calcificate e miste nell'arteria coronaria destra media e distale.

Immagine gentilmente fornita dal Prof. Raul D. Santos.



concetto che i livelli assoluti di colesterolo LDL influenzano la gravità del fenotipo CV. In HF omozigoti diagnosticati clinicamente, i primi eventi cardiovascolari importanti spesso si verificano durante l'adolescenza (2, 21, 22), anche se nella prima infanzia sono stati segnalati angina pectoris, infarto miocardico e morte, di solito in individui che LDLR-negative (1, 2, 14-16, 21). I pazienti HF omozigoti non trattati che sono LDLR-negative raramente sopravvivono oltre i vent'anni. Mentre i pazienti con HF omozigote LDLR-defective hanno una prognosi migliore, quasi tutti sviluppano ACVD clinicamente significativa dall'età di 30 anni. Sono necessari studi a lungo termine per valutare il rischio CV in HF omozigoti con conferma genetica ma senza il grave fenotipo di solito osservato negli HF omozigoti clinicamente definiti.

L'ipercolesterolemia familiare omozigote è caratterizzata da aterosclerosi a rapida progressione, tipicamente a carico della radice aortica, con conseguente compromissione degli osti coronarici, ma anche di altre sedi tra cui la carotide, l'aorta discendente e le arterie renali e ileo-femorali (1, 23). I depositi di colesterolo e calcio, come pure la fibrosi e l'infiammazione sia nella radice aortica che nelle cuspidi valvolari, possono portare a stenosi aortica sovra-valvolare (Figura 6) (1, 24). Queste manifestazioni si verificano spesso nella prima e nella seconda decade di vita (1, 2, 21, 23). I pazienti possono essere inizialmente asintomatici, presentando solo xantomi tendinei cutanei e a volte un soffio cardiaco nell'area aortica (2, 25). Il coinvolgimento precoce dell'aorta toracica ascendente e discendente è frequente (1), accompagnato da grave e prematura calcificazione aortica nei pazienti adulti (26). La deposizione di colesterolo sui lembi valvolari può anche causare rigurgito mitralico (1).

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

#### Box 2 - Complicanze cardiovascolari dell'ipercolesterolemia familiare omozigote

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

spnea, insufficienza cardiaca diastolica e sistolica al ventricolo sinistro e morte cardiaca improvvisa (1, 23). Nei bambini, i primi sintomi e segni sono spesso legati a stenosi aortica e rigurgito (2). L'angina pectoris, dovuta sia al ridotto apporto di ossigeno causato dall'aterosclerosi coronarica che all'aumento della domanda del ventricolo sinistro conseguente l'ipertrofia e l'ostruzione ventricolare, può verificarsi a qualsiasi età, a seconda del tasso di progressione e della gravità del fenotipo (Box 2).

#### Screening per aterosclerosi subclinica

Dato l'elevatissimo rischio di insorgenza precoce di grave ACVD e la sua rapida progressione nei pazienti con HoFH, è indicato lo screening regolare per la malattia subclinica aortica e coronarica (CHD). Questo Consensus Panel raccomanda che i pazienti siano sottoposti a una valutazione CV complessiva al momento della diagnosi, con successiva valutazione ecocardiografica Doppler del cuore e dell'aorta una volta all'anno e, se disponibile, ad angiografia coronarica con tomografia computerizzata (CTCA) ogni 5 anni, o più di frequente se clinicamente indicato, considerando l'esposizione alle radiazioni e la gravità della malattia subclinica. La angiografia coronarica con tomografia computerizzata è in grado di rilevare l'ostruzione del lume per

placche calcifiche e non calcifiche (27) e i risultati possono essere combinati con quelli del test di stress miocardio, a condizione che l'età del bambino lo permetta. Le prove di stress, anche se non ottimali per individuare la malattia subclinica, possono essere utilizzate in caso di un accesso limitato a CTCA o risonanza magnetica cardiaca (MRI). A causa delle preoccupazioni per l'esposizione di individui giovani alle radiazioni, la CTCA deve essere eseguita in scanner CT con almeno 64 (preferibilmente 320) rivelatori o scanner Dual Source, con esposizione alle radiazioni adattata al peso corporeo (28). La compromissione aterosclerotica a carico dell'aorta può essere anche valutata tramite MRI (29) o ecocardiografia trans-esofagea (30).

Le prove di stress e l'angiografia coronarica invasiva sono indicate nei pazienti con sintomi clinici suggestivi di ischemia o di malfunzionamenti delle valvole, o in presenza di risultati rilevanti dalla valutazione cardiaca non invasiva. Dato l'alto tasso di stenosi ostiale, il rischio di morte improvvisa e l'incapacità di affrontare i test di stress a causa dell'età, l'angiografia invasiva può essere indicata in bambini gravi. Questa dovrebbe essere eseguita da un cardiologo pediatrico esperto. La rivascolarizzazione coronarica è indicata in caso di CHD grave e di sostituzione della valvola aortica per grave ostruzione al ventricolo sinistro. In caso di intervento chirurgico, è importante prestare particolare attenzione alla radice aortica, poiché è solitamente compromessa in modo grave da placche aterosclerotiche e calcificazione.

La ricostruzione della radice aortica potrebbe essere necessaria quando si effettua la sostituzione della valvola aortica (31).

Questi pazienti devono essere seguiti da un team di esperti, tra cui un lipidologo e un cardiologo che lavorino in stretta collaborazione per ottimizzare le misure terapeutiche, compreso il trattamento farmacologico antiaggregante, la prevenzione dell'endocardite, specialmente in soggetti con protesi valvolare o innesto aortica, e un intervento chirurgico per correggere le problematiche valvolari e coronariche.

## ■ TRATTAMENTO CORRENTE DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

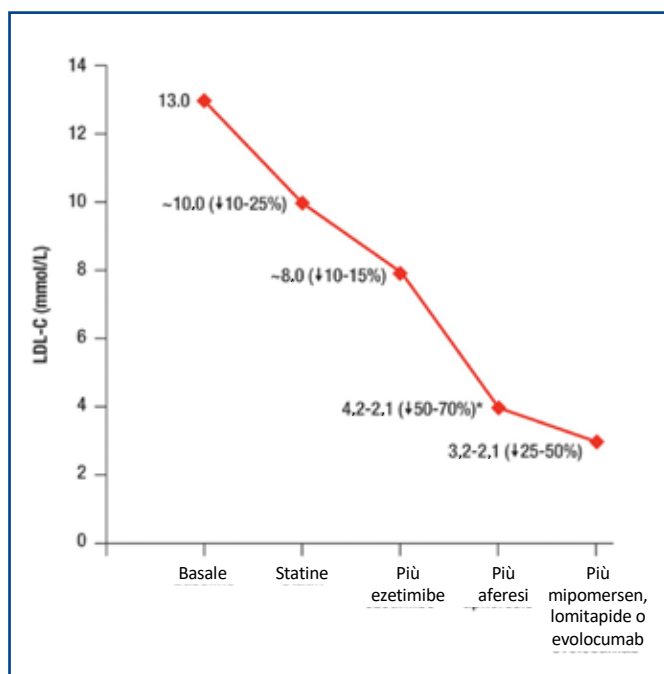
Date le complicità di ACVD associate alla HoFH, la riduzione dell'impatto di elevati livelli di c-LDL è un fattore critico. In tutti i pazienti con HoFH dovrebbe essere incoraggiata una dieta a basso contenuto di grassi saturi, basso contenuto di colesterolo ma, anche con la massima aderenza, la dieta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

### Farmacoterapia

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

Le statine hanno dimostrato efficacia come cardine del trattamento nell'ipercolesterolemia familiare omozigote, anche in individui *receptor-negative* (32-36), e si sono mostrate in grado di ridurre la mortalità CV e per tutte le cause (21). Anche ai massimi dosaggi delle statine più efficaci, tuttavia, nella maggior

parte dei pazienti si osservano solo modeste riduzioni dei livelli plasmatici di c-LDL, del 10-25%. L'ipercolesterolemia autosomica recessiva sembra relativamente più sensibile al trattamento (37). L'aggiunta di ezetimibe, inibitore dell'assorbimento del colesterolo, abbassa ulteriormente i livelli di LDL del 10-15% (38), ottenendo così una riduzione del 30-40%, con eventi avversi minimi e costi relativamente bassi (Figura 7). Le combinazioni di statine con altri farmaci che abbassano il colesterolo, tra cui sequestranti degli acidi biliari, niacina, fibrati e probucolo sono state utilizzate con successo nella HoFH e possono essere considerate quando si necessita di ulteriori riduzioni delle LDL, anche se il loro uso può essere limitato dalla tollerabilità e dalla disponibilità.



**FIGURA 7** • Effetto cumulativo sulla riduzione del colesterolo LD di statine, ezetimibe, mipomersen, lomitapide o evolocumab, e aferesi delle lipoproteine in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote.

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

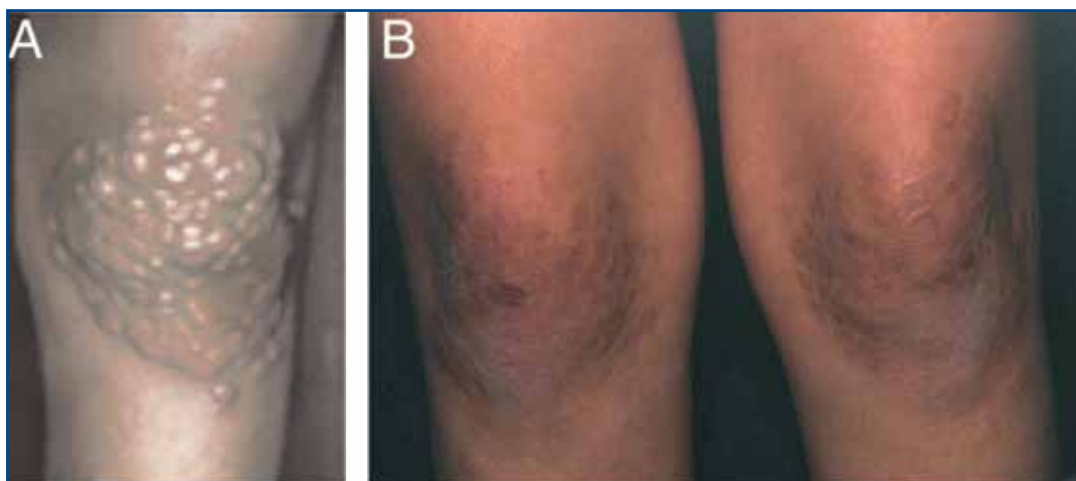
La riduzione percentuale del colesterolo dipende da valori di colesterolo basale.

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

## Aferesi delle lipoproteine

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

Nonostante la mancanza di studi randomizzati, vi è evidenza clinica che l'aferesi delle lipoproteine a lungo termine possa contribuire alla regressione e/o stabilizzazione della placca e al miglioramento della prognosi, come ampiamente rivisto (43), ed è costo-efficace nella HoFH, in particolare con fenotipi più gravi. Resta da chiarire se altri effetti, compresi la marcata riduzione della Lp(a) (42), contribuiscano ai benefici nella prognosi CV. I dati raccolti suggeriscono fortemente che prima si inizia l'aferesi, migliore è la prognosi. In pratica, l'età di partenza e la frequenza del trattamento rappresentano un compromesso tra la fattibilità pratica, il costo e la necessità clinica di raggiungere l'obiettivo di LDL. In pazienti molto giovani (circa 2 anni) (45, 46), l'accesso venoso può essere problematico, anche se può essere ottenuto con una cannula venosa periferica. Mentre la frequenza teorica ottimale è di una seduta a settimana, la maggior parte dei centri sottopone i pazienti al trattamento



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

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

ogni 2 settimane. L'aferesi delle lipoproteine può essere continuata durante la gravidanza (40, 42).

In accordo con le attuali linee guida (39-41), questo Consensus Panel raccomanda che l'aferesi delle lipoproteine sia considerata in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Il trattamento deve essere iniziato al più presto possibile, idealmente da 5 anni e non oltre 8 anni, anche se l'età e la frequenza del trattamento rappresentano un compromesso tra l'accesso ai centri, la gravità della malattia, l'accessibilità della procedura e la scelta del paziente.

### Trapianto epatico e altre procedure chirurgiche

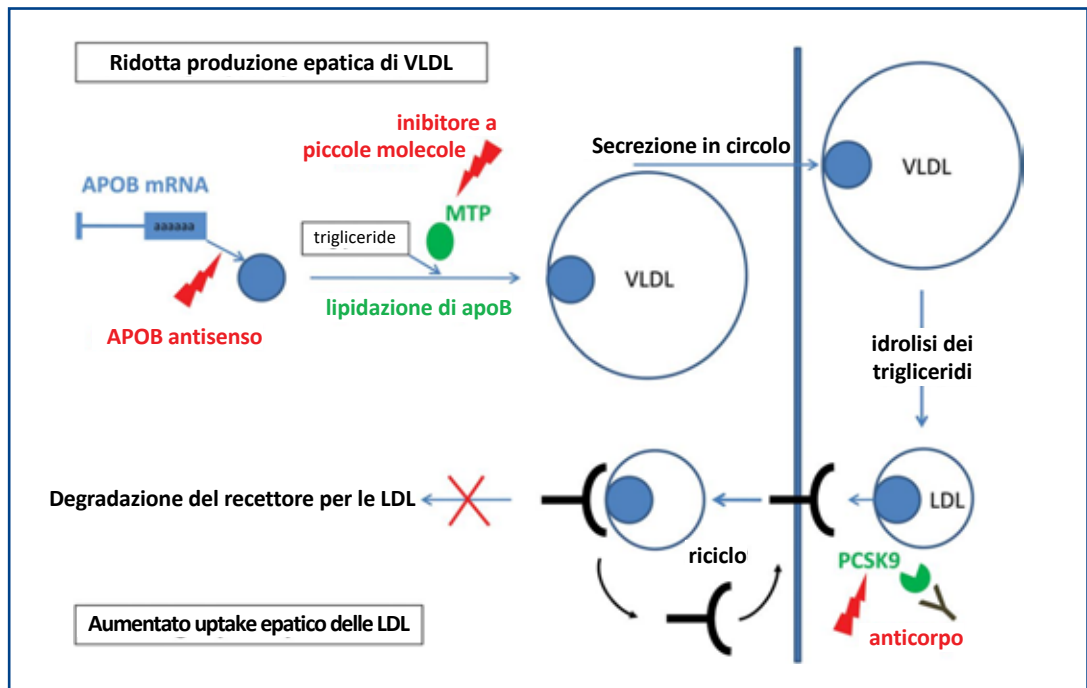
Il trapianto di fegato corregge il difetto molecolare nell'organo più attivo nella clearance delle LDL, portando a un netto miglioramento dei livelli di c-LDL (1). Sebbene sia una strategia terapeutica efficace, da sola o in combinazione con un trapianto di cuore (47-49), ci sono ovvi svantaggi, tra cui l'elevato rischio di complicanze chirurgiche post-trapianto e la mortalità, la scarsità di donatori e la necessità di un trattamento per tutta la vita con terapia immunosoppressiva (50). Non è raccomandato il bypass ileale parziale o lo

shunt porto-cavale, ma possono essere considerati in caso di un accesso limitato a trattamenti più efficaci per i pazienti con fenotipi molto gravi.

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

### ■ NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI INDIRIZZATI ALLA SINTESI DELLE LIPOPROTEINE

Lomitapide e mipomersen sono stati recentemente approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) come terapia aggiuntiva per l'ipercolesterolemia familiare omozigote, ri-



**FIGURA 9 •** Nuovi bersagli farmacologici per la regolazione dei lipidi.

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

spettivamente in pazienti di età  $\geq 18$  e  $\geq 12$  anni; lomitapide è anche stato approvato dalla European Medicines Agency (EMA). Anche se il meccanismo d'azione riguarda proteine diverse e diverse strategie, entrambi i farmaci influenzano la produzione e la secrezione delle lipoproteine contenenti apoB (51, 52), invece di aumentare la loro rimozione dalla circolazione ematica. Poiché la HoFH è caratterizzata da una rimozione gravemente compromessa delle LDL dal sangue, questi nuovi agenti rappresentano un approccio promettente per il trattamento delle ipercolesterolemie.

### Lomitapide

Lomitapide è un inibitore orale della proteina di trasporto microsomiale dei trigliceridi (MTP), responsabile del trasferimento di trigliceridi e fosfolipidi su chilomicroni e VLDL durante il loro assemblaggio nell'intestino e nel fegato, rispettivamente (53). L'inibizione di MTP porta ad una ridotta secrezione di queste lipoproteine in circolo. In uno studio in aperto su pazienti con HoFH, lomitapide alle dosi massime tollerate, in aggiunta alla terapia

standard tra cui LDL aferesi, ha ridotto i livelli plasmatici di c-LDL e apoB di circa il 50% e di Lp(a) di circa il 15% a 26 settimane, con riduzione delle LDL persistente a 12 mesi di follow-up (12). Gli eventi avversi più frequentemente osservati sono stati sintomi gastrointestinali e accumulo di grasso nel fegato. Gli eventi avversi gastrointestinali (ad esempio nausea, flatulenza e diarrea) sono stati ridotti attuando una *dose escalation* graduale combinata con una dieta povera di grassi (<20% di energia da grassi) e somministrazione lontano dai pasti (12). Per 10 pazienti (34%) sono stati segnalati aumenti di alanina amino transferasi (ALT)  $>3$  il limite superiore di normalità (ULN) (12). È stato anche osservato un accumulo di grasso epatico fino a un livello medio del 9% (range 0-34%) a 26 settimane e dell'8% (0-19%) a 78 settimane (12).

### Mipomersen

Mipomersen è un oligonucleotide antisense di seconda generazione, somministrato tramite iniezione sottocutanea, che ha come target l'acido ribonucleico messaggero (mRNA) di



apoB, la proteina principale del c-LDL, e il suo precursore VLDL. Mipomersen riduce la traduzione di mRNA di apoB e la sintesi di apoB dal ribosoma, con conseguente riduzione della secrezione di VLDL (51). In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, in pazienti con HoFH, mipomersen (200 mg a settimana, in aggiunta alla terapia ipolipemizzante standard) a 26 settimane portava a ulteriori riduzioni rispetto al basale dei livelli plasmatici di c-LDL (media 25%), apoB (27%) e Lp(a) (31%) vs placebo (54). Gli eventi avversi più frequentemente riportati sono stati reazioni al sito di iniezione (76% dei pazienti), alcuni dei quali erano sintomi di lunga durata e simil-influenzali, in genere comparsi 2 giorni dopo l'iniezione (54). Sono stati riportati aumenti di ALT durante il trattamento con mipomersen; nel 12% dei pazienti, sono stati osservati incrementi oltre 3 volte l'ULN, con o senza aumenti concomitanti nel contenuto di grasso epatico, anche se nella maggior parte dei casi si assisteva a un decremento successivo durante la prosecuzione del trattamento (54). Il contenuto di grassi nel fegato non veniva misurato regolarmente nello studio con mipomersen nei pazienti HoFH, anche se è stato osservato un incremento medio di circa il 5% (range da -1 a 37%) dopo 28 settimane di trattamento in pazienti ipercolesterolemici, compresi HeFH (55).

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

in concomitanza all'assunzione di moderati e forti inibitori del CYP3A4. Inoltre, poiché Lomitapide non è stato valutato in pazienti con HoFH di età <18 anni, e mipomersen in quelli <12 anni o trattati con aferesi, la terapia in questi pazienti deve essere considerata attraverso un sistema di accesso speciale solo in caso di rapida progressione dell'aterosclerosi e se sono già state provate altre opzioni.

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

## ■ OPZIONI FUTURE

Altre opzioni terapeutiche per la HoFH possono essere offerte da alcuni nuovi agenti farmacologici. Recentemente sono state sviluppate terapie con anticorpi monoclonali dirette su PCSK9 (Figura 9). Nei pazienti HeFH, questa terapia ha ridotto i livelli plasmatici di c-LDL fino al 65% oltre il concomitante trattamento ipolipemizzante (56, 57). Uno studio ha mostrato che evolocumab (AMG 145, 420 mg per via sottocutanea ogni 2 settimane) ha ridotto i livelli plasmatici di c-LDL del 26% (in media 3,0 mmol/L) in pazienti con HoFH che erano *receptor-defective* (58); in uno studio di fase 3 controllato con placebo evolocumab ha ridotto i livelli di c-LDL del 31% (59). Dato che la HoFH è associata a livelli di PCSK9 marcatamente elevati, con o senza trattamento con statine (60), l'uso di inibitori PCSK9 come terapia aggiuntiva nei soggetti con mutazioni *defective* a LDLR o con guadagno di funzione per PCSK9 offre un approccio terapeutico aggiuntivo per ottimizzare la riduzione di colesterolo LDL.

Inoltre, gli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) hanno dimostrato di portare a livelli di LDL e



### Box 3 - Raccomandazioni dell'EAS Consensus Panel

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

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

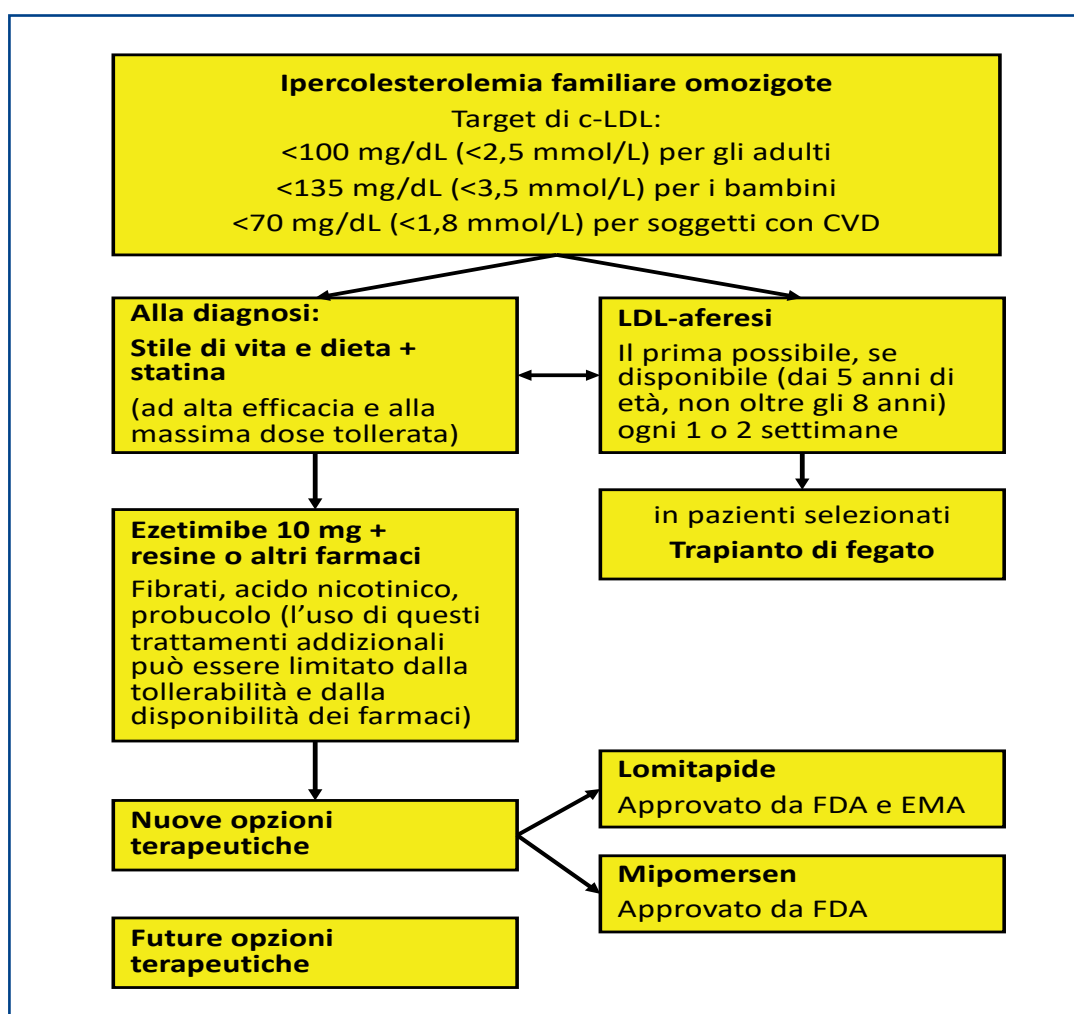
Lp(a) significativamente più bassi, aumentando la clearance delle lipoproteine contenenti apoB (61). I risultati preliminari suggeriscono che la combinazione di questi agenti con una statina potrebbe essere efficace nella HoFH (62).

Infine, la rapida risoluzione dell'ipercolesterolemia grave in seguito a trapianto di fegato in soggetti con HoFH fornisce supporto interessante all'ipotesi che l'espressione epatica di LDLR conseguente alla sostituzione del gene possa non solo ridurre i livelli di c-LDL, ma anche rendere i pazienti HoFH più sensibili alle terapie esistenti o nuove. In effetti, i primi tentativi con la terapia di sostituzione genica hanno portato ad una espressione transitoria del LDLR in qualche paziente HoFH (63). I recenti successi in modelli murini

umanizzati di HoFH usando un approccio di terapia genica basata con AAV8 sostengono l'ulteriore sviluppo di questa strategia terapeutica.

#### ■ ALTRE PROBLEMATICHE

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



**FIGURA 10** • Algoritmo per la gestione dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

ipercolesterolemia familiare omozigote, in modo da fornire una base per un processo decisionale condiviso per quanto riguarda il loro trattamento.

Per le pazienti di sesso femminile, la contraccezione e gravidanza dovrebbero essere adeguatamente discusse; il controllo ormonale è generalmente controindicato in soggetto HoFH e sono fortemente raccomandati altri metodi contraccettivi (*Box 3*). Devono anche essere attentamente considerate le conseguenze di una gravidanza, vale a dire l'aggravarsi dell'ipercolesterolemia causata dall'interruzione della farmacoterapia, insieme con gli effetti di alti livelli di estrogeni e progesterone sul metabolismo delle lipoproteine (66, 67). In assenza di studi adeguati e sulla base delle esperienze, questo Consensus Panel rac-

comanda una discussione completa e dettagliata della valutazione CV nelle donne che desiderano una gravidanza. Se la gravidanza non è controindicata, è fortemente raccomandata l'afesi delle lipoproteine.

## ■ RACCOMANDAZIONI DEL CONSENSUS PANEL

Le raccomandazioni del Consensus Panel sono riassunte nel *Box 3*. Sono di primaria importanza la diagnosi precoce di ipercolesterolemia familiare omozigote e l'inizio precoce della terapia ipolipemizzante. Anche se i test genetici di solito possono fornire una diagnosi definitiva di HoFH, i medici dovrebbero essere consapevoli del fatto che, in alcuni pazienti, la conferma genetica rimane difficile

(4). I livelli plasmatici di c-LDL non dovrebbero essere l'unico criterio per la diagnosi, date le prove emergenti che l'eterogeneità genetica dell'ipercolesterolemia familiare omizigote si traduce in una variabilità fenotipica molto più ampia di quanto si pensasse.

La gestione corrente della HoFH dovrebbe concentrarsi sugli interventi di correzione allo stile di vita, insieme con la terapia con statine alla massima dose, spesso in combinazione con ezetimibe e altre terapie modificanti il profilo lipidico, e in aggiunta all'aferesi (Figura 10), in linea con le recenti linee guida (4, 68). Nonostante questa molteplicità di trattamenti, si riconosce che la maggior parte dei pazienti con HoFH non raggiunge gli obiettivi di c-LDL raccomandati e quindi rimangono a elevato rischio CV. Per questi pazienti, la recente approvazione di lomitapide e mipomersen come terapia aggiuntiva apposita per la HoFH, insieme alle possibilità offerte dai nuovi inibitori CETP e PCSK9, consente un ulteriore abbassamento del c-LDL oltre gli attuali standard di cura. Fatta salva la valutazione dei benefici rispetto a rischi e costi, che può differire da Paese a Paese, tali farmacoterapie possono in ultima analisi tradursi in un migliore risultato clinico per i pazienti affetti da questa pericolosa malattia genetica rara.

## ■ BIBLIOGRAFIA

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company; 2001; 863-2913.
- 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.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 407-420.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34: 3478-3490. (PMC free article).
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche J, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2014 Feb 28. Epub ahead of print.
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4: 214-225.
- Moorjani S, Roy M, Torres A, Bétard C, Gagné C, Lambert M, et al. Mutations of low-density lipoprotein-receptor gene, variation in plasma cholesterol, and expression of coronary heart disease in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1993; 341: 1303-1306.
- Bertolini S, Pisciotto 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.
- Tybjaerg-Hansen A, Jensen HK, Benn M, Steffensen R, Jensen G, Nordestgaard BG. Phenotype of heterozygotes for low-density lipoprotein receptor mutations identified in different background populations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 211-215.
- Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, Howard P, Cooper JA, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet*. 2013; 381: 1293-1301.
- Ooi EM, Barrett PH, Watts GF. The extended abnormalities in lipoprotein metabolism in familial hypercholesterolemia: developing a new framework for future therapies. *Int J Cardiol*. 2013; 168: 1811-1818.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013; 381: 40-46.
- Francis GA, Johnson RL, Findlay JM, Wang J, Hegele RA. Cerebral cholesterol granuloma in homozygous familial hypercholesterolemia. *CMAJ*. 2005; 172: 495-497. (PMC free article).
- Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, Geiger H. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery

- caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr.* 2011; 158: 167.
15. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 2012; 379: 1330.
  16. Gautschi M, Pavlovic M, Nuoffer JM. Fatal myocardial infarction at 4.5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolaemia. *JIMD Rep.* 2012; 2: 45-50. (PMC free article).
  17. Björkhem I. Cerebrotendinous xanthomatosis. *Curr Opin Lipidol.* 2013; 24:283-287.
  18. Kidambi S, Patel SB. Sitosterolaemia: pathophysiology, clinical presentation and laboratory diagnosis. *J Clin Pathol.* 2008; 61: 588-594.
  19. Hansel B, Carrié A, Brun-Druc N, Leclert G, Chantepie S, Coiffard A-S, et al. Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis.* 2014; 234: 162-168.
  20. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, Feuerstein IM, Dugi KA, Hoeg JM. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 1996; 77: 575-580.
  21. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation.* 2011; 124: 2202-2207.
  22. Al-Shaikh AM, Abdullah MH, Barclay A, Cullen-Dean G, McCrindle BW. Impact of the characteristics of patients and their clinical management on outcomes in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Cardiol Young.* 2002; 12: 105-112.
  23. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012; 223: 262-268.
  24. Rallidis L, Nihoyannopoulos P, Thompson GR. Aortic stenosis in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 1996; 76: 84- 85. (PMC free article).
  25. Rajendran R, Srinivasa KH, Rangan K, Hegde M, Ahmed N. Supra-valvular aortic stenosis in a patient with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013; 14: 1023.
  26. Awan Z, Alrasadi K, Francis GA, Hegele RA, McPherson R, Frohlich J, et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: 777-785.
  27. Santos RD, Miname MH, Martinez LR, Rochitte CE, Chacra AP, Nakandakare ER, et al. Non-invasive detection of aortic and coronary atherosclerosis in homozygous familial hypercholesterolemia by 64 slice multi-detector row computed tomography angiography. *Atherosclerosis.* 2008; 197: 910-915.
  28. Siripornpitak S, Pornkul R, Khowsathit P, Layangool T, Promphan W, Pongpanich B. Cardiac CT angiography in children with congenital heart disease. *Eur J Radiol.* 2013; 82: 1067-1082.
  29. Summers RM, Andrasko-Bourgeois J, Feuerstein IM, Hill SC, Jones EC, Busse MK, et al. Evaluation of the aortic root by MRI: insights from patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998; 98: 509-518.
  30. Koh TW. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia-transesophageal echocardiographic appearances of supra-valvular aortic stenosis. *Echocardiography.* 2005; 22: 859-860.
  31. Grenon SM, Lachapelle K, Marcil M, Omeroglu A, Genest J, de Varennes B. Surgical strategies for severe calcification of the aorta (porcelain aorta) in two patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol.* 2007; 23: 1159-1161. (PMC free article).
  32. Raal FJ, Pilcher GJ, Illingworth DR, Pappu AS, Stein EA, Laskarzewski P, Mitchel YB, Melino MR. Expanded-dose simvastatin is effective in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 1997; 135: 244-256.
  33. Raal FJ, Pappu AS, Illingworth DR, Pilcher GJ, Marais AD, Firth JC, et al. Inhibition of cholesterol synthesis by atorvastatin in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2000; 150: 421-428.
  34. Marais AD, Raal FJ, Stein EA, Rader DJ, Blasetto J, Palmer M, Wilpshaarf W. A dose-titration and comparative study of rosuvastatin and atorvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2008; 197: 400-406.
  35. Marais AD, Blom DJ, Firth JC. Statins in homozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep.* 2002;4:19-25.
  36. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Kawaguchi A, Oi K, Kubo H, Sakai S, et al. The effect of atorvastatin on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis.* 2000; 153: 89-98.
  37. Pisciotta L, Priore Oliva C, Pes GM, Di Scala L, Bellocchio A, Fresa R, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) and homozygous familial hypercholesterolemia (FH): a phenotypic comparison. *Atherosclerosis.* 2006; 188: 398-405.
  38. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with ator-

- astatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2002;105: 2469-2475.
39. Thompson GR, Barbir M, Davies D, Dobral P, Gesinde M, Livingston M, et al. Tyler C, Watkins S. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008; 98: 247-255.
  40. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, Okada T, Okamura T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2012;19: 1043-1060.
  41. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5: S1-S8.
  42. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler*. 2013; 14: (Suppl.) 19-27.
  43. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol*. 2012; 7: (Suppl.) 7-14. (PMC free article).
  44. Keller C, Grützmacher P, Bahr F, Schwarzbeck A, Kroon AA, Kiral A. LDL-apheresis with dextran sulphate and anaphylactoid reactions to ACE inhibitors. *Lancet*. 1993; 341: 60-61.
  45. Stefanutti C, Morozzi C, Petta A. Lipid and low-density-lipoprotein apheresis. Effects on plasma inflammatory profile and on cytokine pattern in patients with severe dyslipidemia. *Cytokine*. 2011; 56: 842-849.
  46. Coker M, Ucar SK, Simsek DG, Darcan S, Bak M, Can S. Low density lipoprotein apheresis in pediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ther Apher Dial*. 2009; 13: 121-128.
  47. Maiorana A, Nobili V, Calandra S, Francalanci P, Bernabei S, El Hachem M, et al. Preemptive liver transplantation in a child with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant*. 2011; 15: E25-E29.
  48. Ibrahim M, El-Hamamsy I, Barbir M, Yacoub MH. Translational lessons from a case of combined heart and liver transplantation for familial hypercholesterolemia 20 years post-operatively. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012; 5: 351-358.
  49. Kucukkartallar T, Yankol Y, Kanmaz T, Topaloglu S, Acarli K, Kalayoglu M. Liver transplantation as a treatment option for three siblings with homozygous familial hypercholesterolemia. *Pediatr Transplant*. 2011; 15: 281-284.
  50. Malatack JJ. Liver transplantation as treatment for familial homozygous hypercholesterolemia: too early or too late. *Pediatr Transplant*. 2011; 15: 123-125.
  51. Crooke ST, Geary RS. Clinical pharmacological properties of mipomersen (Kynamro), a second generation antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 76: 269-276. (PMC free article).
  52. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolansky DM, Wolfe ML, Sarkis A, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2007; 356: 148-156.
  53. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 14. (PMC free article).
  54. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, Marais AD, Charng MJ, Cromwell WC, et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 375: 998-1006.
  55. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, et al. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2012; 126: 2283-2292.
  56. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, Wasserman SM, Stein EA. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. *Circulation*. 2012; 126: 2408-2417.
  57. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 29-36.
  58. Stein EA, Honarpour N, Wasserman SM, Xu F, Scott R, Raal FJ. Effect of the proprotein convertase subtilisin/kexin 9 monoclonal antibody, AMG 145, in homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 2013; 128: 2113-2120.
  59. Raal F, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, Wasserman SM, Stein EA. Trial evaluating evolocumab, a PCSK9 antibody, in patients with homozygous FH (TESLA): Re-



- sults of the randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2014; 235: e12 (abstract).
60. Raal F, Panz V, Immelman A, Pilcher G. Elevated PCSK9 levels in untreated patients with heterozygous or homozygous familial hypercholesterolemia and the response to high-dose statin therapy. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2: e000028. (PMC free article)
  61. Millar JS, Brousseau ME, Diffenderfer MR, Barrett PH, Welty FK, Faruqi A, et al. Effects of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib on apolipoprotein B100 metabolism in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 1350-1356.
  62. Raal FJ, Marais AD, Gagne C, Gaudet D, Viljoen J, Hemphill L, et al. Torcetrapib/atorvastatin substantially raises HDL-C and markedly lowers LDL-C in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis Suppl*. 2007; 8: 204. (Abstract P023-764).
  63. Grossman M, Rader DJ, Muller DW, Kolansky DM, Kozarsky K, Clark BJ, 3rd, Stein A, Lupien PJ, Brewer HB, Jr, Raper SE. A pilot study of ex vivo gene therapy for homozygous familial hypercholesterolaemia. *Nat Med*. 1995; 1: 1148-1154.
  64. Kassim SH, Li H, Bell P, Somanathan S, Lagor W, Jacobs F, Billheimer J et al. Adeno-associated virus serotype 8 gene therapy leads to significant lowering of plasma cholesterol levels in humanized mouse models of homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Hum Gene Ther*. 2013; 24: 19-26. (PMC free article).
  65. Kovacs AH, Bendell KL, Colman J, Harrison JL, Oechslein E, Silversides C. Adults with congenital heart disease: psychological needs and treatment preferences. *Congenit Heart Dis*. 2009; 4: 139-146.
  66. De Assis SM, Seguro AC, Helou CM. Effects of maternal hypercholesterolemia on pregnancy and development of offspring. *Pediatr Nephrol*. 2003;18: 328-334.
  67. Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999; 94: 543-550.
  68. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014; 171: 309-325.



# Novità dalla letteratura

Marcello Arca

*Dipartimento di Medicina Traslationale e di Precisione - Sapienza Università di Roma  
Centro di Riferimento Regionale per le Malattie Rare del Metabolismo Lipidico*

L'efficace trattamento dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), allo scopo di ridurre l'elevatissimo rischio cardiovascolare che affligge questi pazienti, rappresenta ancora oggi una sfida molto impegnativa. Tuttavia i dati più recenti apparsi nella letteratura scientifica ci fanno ben sperare. Infatti, è stata di recente pubblicata una serie di studi e di osservazioni che dimostrano come un'adeguata terapia basata sulla combinazione di vecchi e nuovi approcci possa migliorare la prognosi dei pazienti affetti da questa grave forma di ipercolesterolemia. Inoltre, l'armamentario terapeutico si sta progressivamente arricchendo di nuovi farmaci.

A tale riguardo, gli studi che hanno descritto la storia naturale della malattia in diverse popolazioni o in serie storiche di pazienti esposti a diversi approcci terapeutici, possono rappresentare un'utile fonte di informazioni.

Nello studio di Stefanutti C et al. (1) sono state confrontate le complicanze cardiovascolari e la mortalità di pazienti affetti da HoFH in due paesi, Italia e Cina, caratterizzati da possibilità di accesso molto diversi alle tecniche di LDL aferesi (LA) e alle altre moderne terapie ipocolesterolemizzanti. Si è trattato di uno studio retrospettivo che ha confrontato l'incidenza di complicanze cardiovascolari in 44 pazienti trattati con statine ma non con LA da un centro di Pechino in Cina e in 18 pazienti trattati con LA in combinazione con le nuove terapie in un centro italiano a Roma. Il confronto delle due

coorti ha dimostrato che, nel corso di un periodo di osservazione lungo oltre 30 anni, la sopravvivenza libera da eventi cardiovascolari e i tassi di sopravvivenza sono stati significativamente inferiori nei pazienti trattati in Cina rispetto a quelli trattati in Italia.

Un importante aspetto emerso da quest'analisi è rappresentato dal fatto che la sopravvivenza è stata tanto migliore quanto più precoce era l'inizio del trattamento ipocolesterolemizzante.

Nell'insieme questi dati suggeriscono come la prognosi cardiovascolare dei pazienti HoFH possa essere migliorata in modo significativo a condizione però di garantire un intervento precoce e con terapie ipocolesterolemizzanti molto efficaci.

Altri dati interessanti derivano anche dall'analisi di una serie storica di pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare trattati con LA aferesi (2). Tale analisi è stata condotta utilizzando il registro dei trattamenti aferetici istituito nel 2011 nel Regno Unito su raccomandazione del National Institute of Health and Care Excellence (NICE) e ha riguardato 129 pazienti inseriti nel registro nel periodo compreso tra il 2011 e il 2017. La maggior parte dei pazienti presentava ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) (45,0%), ma il 23,3% era affetto da HoFH. Informazioni dettagliate sul trattamento aferetico erano disponibili in 63 pazienti nei quali la durata del trattamento per paziente variava da 1 a 15 anni. Rispetto al basale, la riduzione media della colesterolemia LDL (C-LDL) nell'intervallo tra i trattamenti aferetici è stata del 43,14%. Ma il dato più significativo è rappresentato da una riduzione del 62,5% nei principali eventi

*Autore corrispondente*

Prof. Marcello Arca  
E-mail: marcello.arca@uniroma1.it

avversi cardiovascolari (MACE) tra i 2 anni precedenti e i primi 2 anni successivi all'inizio della terapia con LA. Nell'insieme questi risultati hanno dimostrato che LA rappresenta una strategia efficace per ridurre che il tasso di incidenza di MACE nei pazienti con HoFH (così come in quelli affetti da forme resistenti di FH) e che tale beneficio sembra manifestarsi anche in tempi abbastanza rapidi.

In aggiunta a questi dati che confermano come le terapie convenzionali (ad es. la LA) possono migliorare la protezione cardiovascolare negli HoFH, si stanno accumulando sempre maggiori evidenze circa l'utilità delle nuove terapie, in particolare di quelle che si basano sull'impiego della lomitapide. La lomitapide è un inibitore della proteina di trasferimento dei trigliceridi (MTTP) che in studi clinici precedenti aveva dimostrato di possedere un'efficace azione ipocolesterolemizzante nei pazienti con HoFH. I dati che derivano da esperienze di uso della lomitapide nella pratica clinica, stanno sempre più confermando l'importante ruolo che questo farmaco può rivestire nell'armamentario terapeutico della HoFH (3).

In 12 pazienti con HoFH trattati con terapia ipocolesterolemizzante convenzionale associata a LA (in 9), la aggiunta della lomitapide ha determinato, in un arco di tempo di circa 13 mesi, una riduzione addizionale della C-LDL del 56,8% rispetto ai soli farmaci ipocolesterolemizzanti e del 54% rispetto alla combinazione dei soli farmaci ipocolesterolemizzanti con la LA. In altre parole, se i pazienti in assenza di qualsiasi terapia mostravano livelli di C-LDL di 900 mg/dl, l'aggiunta della lomitapide alla terapia ipocolesterolemizzante convenzionale (statine + ezetimibe) era in grado di portare il livello della C-LDL a 173 mg/dl, una riduzione evidentemente molto marcata, superiore a quella ottenibile con la aggiunta della LA (C-LDL 288 mg/dl).

Inoltre di grande interesse appare l'osservazione derivata da una serie di casi pediatrici di HoFH in cui la lomitapide è stata impiegata a scopo compassionevole (4). In questo gruppo di 6 bambini è stato osservato che la lomitapide è in grado di mostrare una notevole

efficacia ipocolesterolemizzante accompagnata ad un buon profilo di sicurezza. Sebbene la lomitapide non abbia ad oggi ricevuto indicazioni all'uso in età pediatrica, queste osservazioni appaiono molto promettenti per immaginare un uso molto precoce della lomitapide: approccio che rappresenta, senza alcun dubbio, la strada più efficace per migliorare la prognosi cardiovascolare della HoFH.

Infine nuovi farmaci si affacciano all'orizzonte. È stato dimostrato che la somministrazione di un anticorpo diretto contro la proteina ANGPTL3 denominato evinacumab è stata in grado di ridurre di circa il 50% i livelli di C-LDL nei pazienti con HoFH (5), risultato ancora più importante perché si è dimostrato indipendente dal tipo e dalla severità della mutazione nel gene del recettore LDL alla base della HoFH.

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Stefanutti C, Pang J, Di Giacomo S, Wu X, Wang X, Morozzi C, Watts GF, Lin A cross-national investigation of cardiovascular survival in homozygous familial hypercholesterolemia: The Sino-Roman Study. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 608-617.
2. 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.
3. 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.* 2019; 2047487319870007.
4. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, Nóvoa FJ, Lund AM, et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Adv Ther.* 2019; 36: 1786-1811.
5. Banerjee P, Chan KC, Tarabocchia M, Benito-Vicente A, Alves AC, Uribe KB, et al. Functional Analysis of LDLR (Low-Density Lipoprotein Receptor) Variants in Patient Lymphocytes to Assess the Effect of Evinacumab in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients With a Spectrum of LDLR Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019; 39: 2248-2260.

# Serendipity: una chance per L'HoFH

Patrizia Suppressa MD, PhD

Medicina Interna e Centro sovraziendale malattie rare "C. Frugoni"  
Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari

P.L. è una giovane madre di 41 anni che giunge al centro Lipigen di Bari nel marzo 2018. L'anamnesi familiare risulta positiva per dislipidemia (figlio di 16 anni, madre e sorella). Non riferisce eventi cardiovascolari, ipertensione arteriosa e abitudini voluttuarie. All'età di 13 anni primo riscontro occasionale di ipercolesterolemia (CT 590 mg/dl) per cui

aveva assunto dapprima terapia con atorvastatina 20 mg, successivamente sostituita con rosuvastatina 20 mg per il mancato raggiungimento del target terapeutico. Nel 2003 era stata sottoposta ad intervento di asportazione chirurgica di xantelasma bilateralmente e di un voluminoso xantoma in corrispondenza del gomito destro nel 2017. In tale occasione per il persistere di elevati valori di CT e C-LDL in aggiunta alla terapia ipolipemizzante in corso (Rosuvastatina 20 mg ed Ezetimibe 10 mg) era stato aggiunto Evolocumab 140

Autore corrispondente

Dott.ssa Patrizia Suppressa  
E-mail: patrizia.suppressa@gmail.com

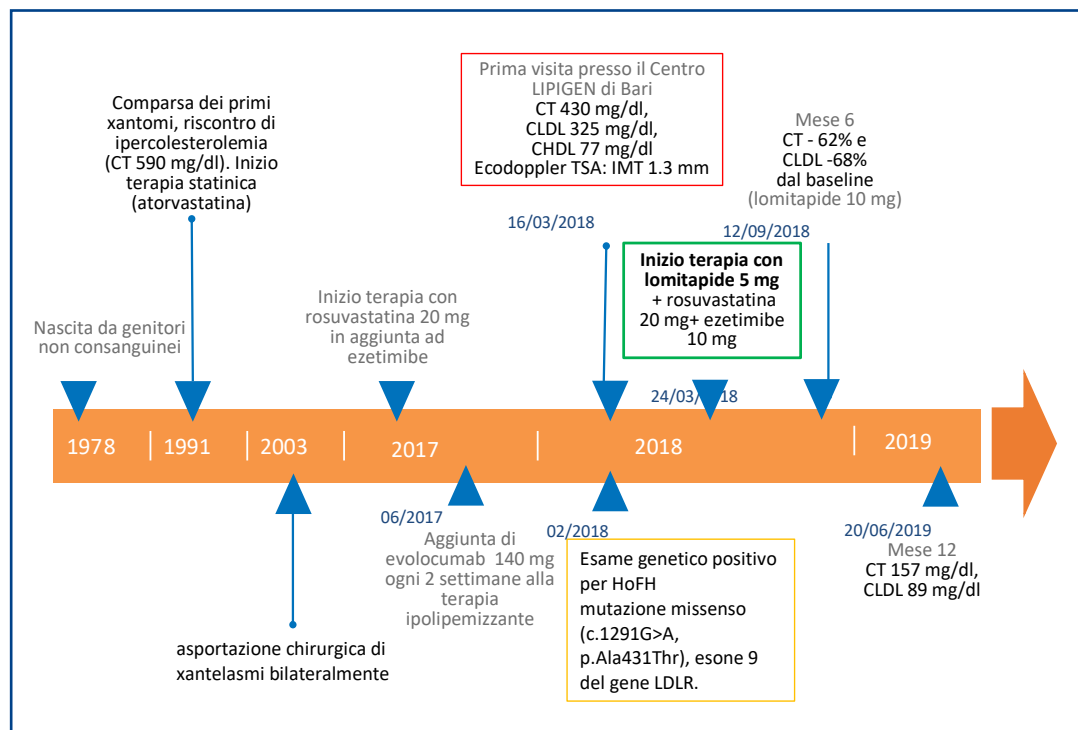


FIGURA 1

mg ogni 15 giorni. Giunta alla nostra osservazione, la paziente, normopeso (BMI 22.04 kg/m<sup>2</sup>), presentava un assetto lipidico suggestivo di ipercolesterolemia familiare (CT 430 mg/dl, C-LDL 325 mg/dl, C-HDL 77 mg/dl) con valori non a target per la sua classe di rischio cardiovascolare nonostante la massima dose di statina tollerata (Rosuvastatina 20 mg), Ezetimibe, Evolocumab 140 mg ogni 15 giorni e un corretto regime alimentare. L'indagine molecolare effettuato, confermava una mutazione missenso (c.1291G>A, p.Ala431Thr) in corrispondenza dell'esone 9 del gene LDLR in omozigosi.

In considerazione della diagnosi accertata di HoFH e dell'assenza di controindicazioni abbiamo introdotto Lomitapide 5 mg in aggiunta alla terapia ipolipemizzante con Rosuvastatina 20 mg ed Ezetimibe 10 mg, incrementata a 10 mg dopo 6 mesi per la buona tollerabilità del farmaco da parte della paziente. Già a 3 mesi dalla terapia con Lomitapide 5 mg avevamo osservato un miglioramento dell'assetto lipidico con una riduzione del CT e C-LDL rispettivamente del 62% e del 68% rispetto al baseline. I follow-up trimestrali hanno confermato una ulteriore riduzione dei valori di C-LDL e il raggiungimento del target di C-LDL (<100 mg/dl) dopo sei mesi di trattamento e graduale incremento di Lomitapide a 10 mg, in assenza di alterazioni dei test di funzionalità epatica.

Il caso descritto rappresenta un buon esempio di tollerabilità ed efficacia di Lomitapide in una paziente trattata in prevenzione primaria (avendo una storia personale muta per eventi cardiovascolari maggiori). Il corretto regime alimentare e la costante assunzione dei supplementi dietetici (acidi grassi essenziali e vitamin E) hanno garantito una buona *compliance* da parte della paziente e assenza di effetti avversi (sia gastrointestinali che laboratoristici).

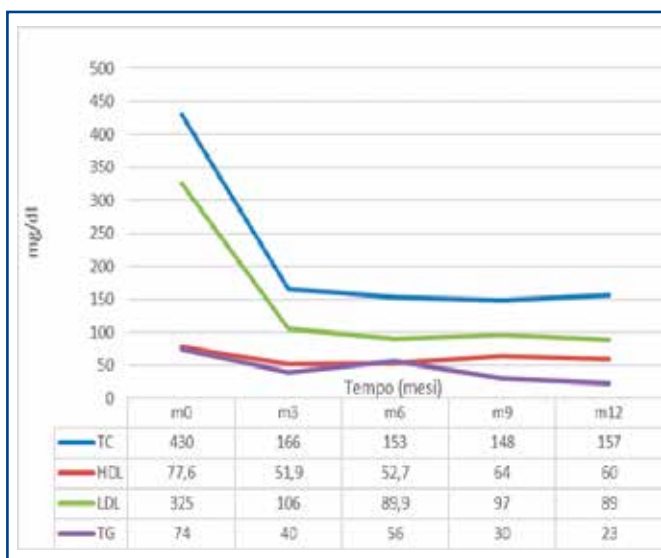


FIGURA 2

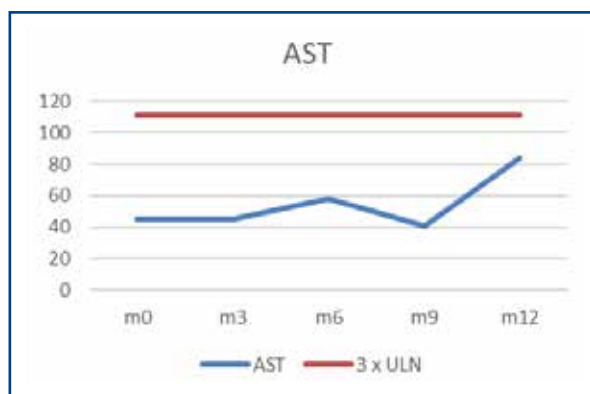


FIGURA 3



FIGURA 4





EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDMES**

**Edizioni Medico Scientifiche - Pavia**