Le complicanze cardiovascolari nella HoFH Il punto di vista del cardiologo

Paolo Calabrò, Felice Gragnano, Elisabetta Moscarella, Fabio Fimiani, Arturo Cesaro

Cardiologia Clinica a Direzione Universitaria, AORN Sant'Anna e San Sebastiano, Caserta, Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara, potenzialmente pericolosa per la vita, e caratterizzata clinicamente da livelli di colesterolo plasmatico particolarmente elevati, in genere >13 mmol/L (>500 mg/dL), xantomi cutanei estesi, ed un severo coinvolgimento del sistema cardiovascolare, con patologia aterosclerotica precoce e rapidamente progressiva (1). Studi preclinici sui fibroblasti di pazienti con HoFH hanno mostrato un severo difetto nella capacità di legare e internalizzare le particelle di colesterolo LDL, difetto causato da mutazioni su entrambi gli alleli del gene che codifica per il recettore delle LDL (LDLR) (1). Mutazioni in altri geni, *APOB, PCSK9* e *LDLRAP1*, possono essere causa di HoFH (2). È importante ricordare che mutazioni in LDLRAP1 sono causa di una forma recessiva (Autosomal Recessive Hypercholesterolemia - ARH) (3). Le manifestazioni cliniche della HoFH sono eterogenee e si basano sull'attività residua del recettore delle LDL (recettore-negativa [<5%] versus recettore-difettiva [>5-35%]) (4). L'attività recettoriale di LDLR residua variabile è responsabile di una ampia variabilità di livelli plasmatici di LDL-C e di manifestazioni cliniche cardiovascolari (4, 5). In assenza di terapia medica, la maggior parte dei pazienti presenta livelli di LDL-C marcatamente elevati e sviluppa un'aterosclerosi severa in età giovanile - di solito prima dei 20 anni di età - con un'età media di circa 30 anni (1). Per questo motivo, gli obiettivi primari nella gestione di questi pazienti sono la prevenzione della malattia aterosclerotica, mediante la riduzione precoce e drastica dell'ipercolesterolemia, e la diagnosi tempestiva delle complicanze, con particolare attenzione alla patologia coronarica ed aortica (6). In una percentuale rilevante di casi, l'HoFH viene diagnosticata tardivamente, sottolineando la necessità di migliorare la diagnosi ed ottimizzare il trattamento fin dall'infanzia.

Autore corrispondente
Paolo Calabrò
E-mail: paolo.calabro@unicampania.it

LA DIAGNOSI DI HOFH

La diagnosi di HoFH può essere fatta sulla base di criteri genetici o clinici. Anche se i test genetici possono fornire una diagnosi definitiva di HoFH, in alcuni pazienti la conferma genetica rimane elusiva, nonostante approfondimenti diagnostici estensivi (2). Per questo motivo, l'HoFH è tradizionalmente diagnosticata sulla base di una concentrazione plasmatica di LDL-C in assenza di terapia medica >13 mmol/L (>500 mg/dL), o di una concentrazione di LDL-C in terapia medica di ≥8 mmol/L (≥300 mg/dL), in associazione alla presenza di xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni di età, e/o in presenza di

livelli elevati di LDL-C compatibili con una HeFH in entrambi i genitori. In considerazione dell'elevata eterogeneità fenotipica, spiegata almeno in parte dalla profonda eterogeneità genotipica, i livelli di LDL-C non dovrebbero essere l'unico marker diagnostico ed un approccio multidisciplinare alla diagnosi dovrebbe sempre essere implementato nei soggetti con sospetta HoFH (6). La presenza di xantomi cutanei o tuberosi in età pediatrica o giovanile è altamente suggestiva per la diagnosi. L'evidenza di arcus corneae rafforza ulteriormente una diagnosi clinica della patologia. Un'anamnesi familiare approfondita è essenziale per una completa valutazione dei pazienti con HoFH (2), e l'uso di uno screening sistematico "a cascata" offre la possibilità ai genitori di identificare alla nascita bambini affetti da HoFH, permettendo un inizio precoce del trattamento.

LA STORIA NATURALE E LE COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DELLA HoFH

La presenza di livelli plasmatici di LDL-C marcatamente elevati fin dalla nascita è alla base delle complicanze cardiovascolari tipiche dell'HoFH (2), ed influenza direttamente il deposito di colesterolo nei compartimenti vascolari ed extravascolari, e la gravità del fenotipo cardiovascolare. Nei pazienti con HoFH, alti livelli plasmatici di colesterolo sono rilevabili fin dalla nascita.

Questi livelli di colesterolo portano precocemente a depositi di colesterolo in tendini, tessuti cutanei e apparato cardiovascolare, in particolar modo al livello della radice aortica e della valvola (2). Un recente studio ha dimostrato che l'accumulo di colesterolo inizia fin dalle prime fase durante la formazione dell'aorta fetale con aumento della mortalità associata all'eredità materna di FH causata dalla mutazione V408M del gene LDLR, suggerendo che in utero l'esposizione all'ipercolesterolemia può influenzare la progressione e la gravità della malattia (7). L'aterosclerosi diffusa si verifica in tutti i principali letti arteriosi (coronarico, femorale, iliaco e carotideo) ed è spesso clinicamente significativa già in età giovanile (8). La gravità della aterosclerosi tende ad essere proporzionale all'entità e alla durata dell'esposizione ad elevati livelli di colesterolo LDL, calcolati come cholesterol-year score (9, 10).

Nei pazienti con HoFH, i primi eventi cardio-

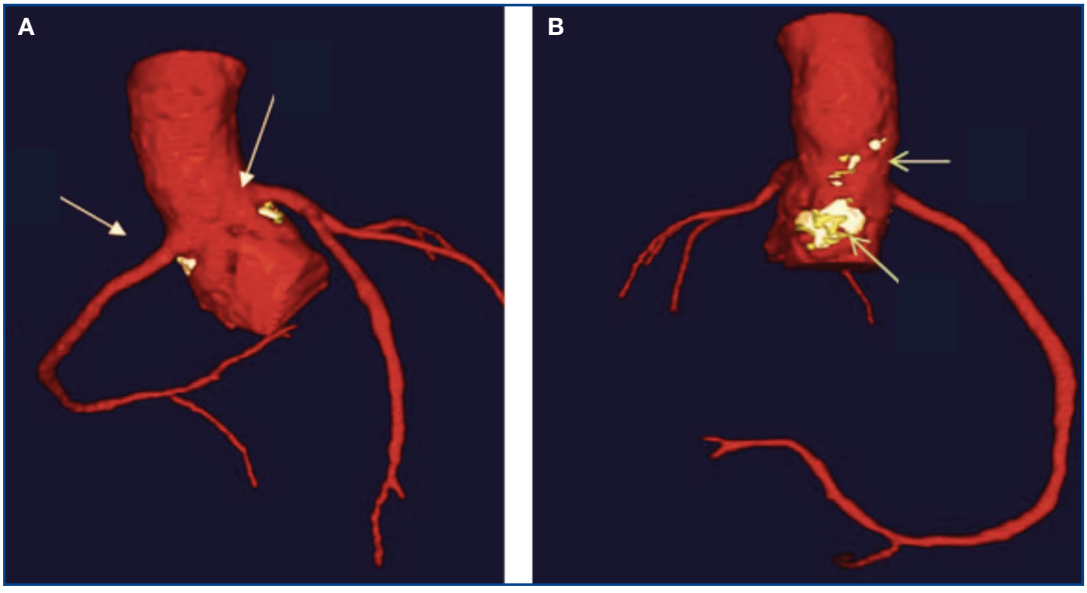

FIGURA 1 • Vista anteriore (A) e posteriore (B) dell'angiografia tomografica computerizzata a 64-detector di un giovane paziente maschio di 15 anni con diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote. Le placche sono adiacenti all'origine delle coronarie (frecce) nella vista anteriore.

vascolari manifesti si verificano spesso durante l'adolescenza (2, 11), anche se angina pectoris, infarto del miocardio, e morte improvvisa sono stati riportati anche nella prima infanzia. Sono stati riportati casi di bambini con infarto miocardico acuto, occlusioni coronariche, e morte improvvisa all'età di 4 anni (10), e casi in cui è stato necessario eseguire un intervento di bypass aorto-coronarico all'età di 10 anni (7). La patologia si caratterizza per un'aterosclerosi diffusa ed accelerata, che colpisce tipicamente la radice aortica (*Figura 1* e *2*), compromettendo gli osti coronarici, ma anche altri territori, tra cui le carotidi (*Figura 3*), l'aorta discendente e le arterie ileo-femorali e renali (1, 12). Depositi di colesterolo e di calcio, nonché fibrosi tissutale e fenomeni infiammatori della radice e delle cuspidi valvolari aortiche, posso determinare una stenosi aortica sopra-valvolare (1, 12). Sebbene infatti l'arteriosclerosi coronarica multivasale grave (*Figura 4*) sia la causa principale di morte, la stenosi aortica ha dimostrato di essere una delle principali complicanze che mette in serio pericolo la vita dei pazienti con HoFH (13). L'ispessimento delle cuspidi aortiche evolve tipicamente attraverso l'accumulo di lipidi in combinazione con infiltrazione delle cellule infiammatorie, proprio come i cambiamenti istopatologici notati nelle popolazioni non-FH con stenosi aortica calcifica correlata all'età (10), fino a richiedere un intervento di sostituzione della valvola (13). Un coinvolgimento precoce dell'aorta toracica nella sua porzione ascendente e discendente si osserva di frequente, e si accompagna di solito ad una grave e prematura calcificazione della parete aortica (14). È importante notare come la patologia aortica valvolare e sopra-valvolare possa progredire anche in presenza di livelli di colesterolo LDL relativamente sono ridotti, a causa dello stress emodinamico e della fibrosi progressiva dei territori interessati (12).

In età pediatrica, i primi sintomi e segni sono spesso legati alla stenosi ed al rigurgito aortico. L'angina pectoris, derivante sia dalla riduzione dell'apporto di ossigeno causata dall'aterosclerosi coronarica che dall'ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro, può verificarsi a qualsiasi età, a seconda della velocità di progressione della malattia e della gravità del fenotipo. I pazienti HoFH LDLR-negativi non sottoposti a trattamento medico raramente sopravvivono oltre la seconda decade di vita; al contrario i pazienti con recettore LDLR difettoso hanno una prognosi migliore, e quasi tutti sviluppano una patologia cardiovascolare conclamata entro i 30 anni d'età.

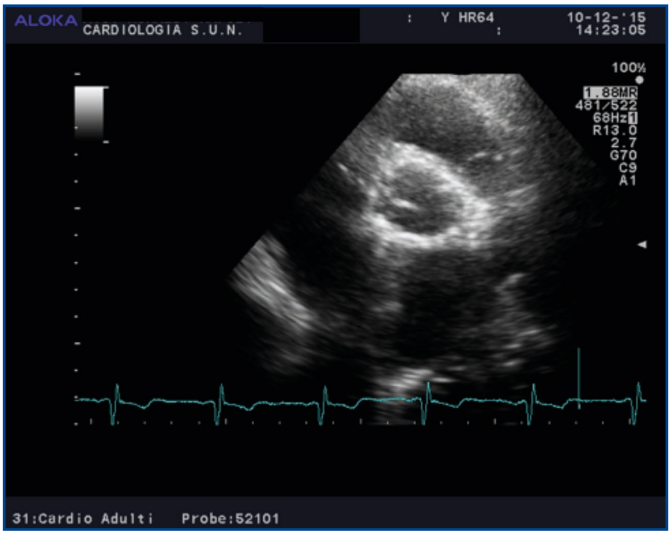

FIGURA 2 • Sclerosi valvolare aortica in paziente con ipercolesterolemia familiare omozigote in proiezione ecocardiografica parasternale short axis.

Lifetime risk assessment

I calcolatori di rischio, come il sistema di calcolo europeo SCORE o il punteggio US Framingham Risk Score non sono appropriati per i soggetti FH, in quanto tali individui sono a rischio notevolmente più elevato a causa di livelli di colesterolo LDL elevati per tutta la vita. Tuttavia, sia che venga diagnosticata clinicamente o attraverso una mutazione causale, non tutti gli individui con FH sviluppano l'aterosclerosi e la malattia coronarica nella stessa misura. Così, come osservato per lo sviluppo di qualsiasi forma di coronaropatia (15) altri fattori di rischio oltre al colesterolo LDL agiscono per determinare la patologia aterosclerotica, e la valutazione dei fattori di rischio è fondamentale per determinare il rischio ischemico (16). Il concetto del burden cumulativo del colesterolo LDL spie-

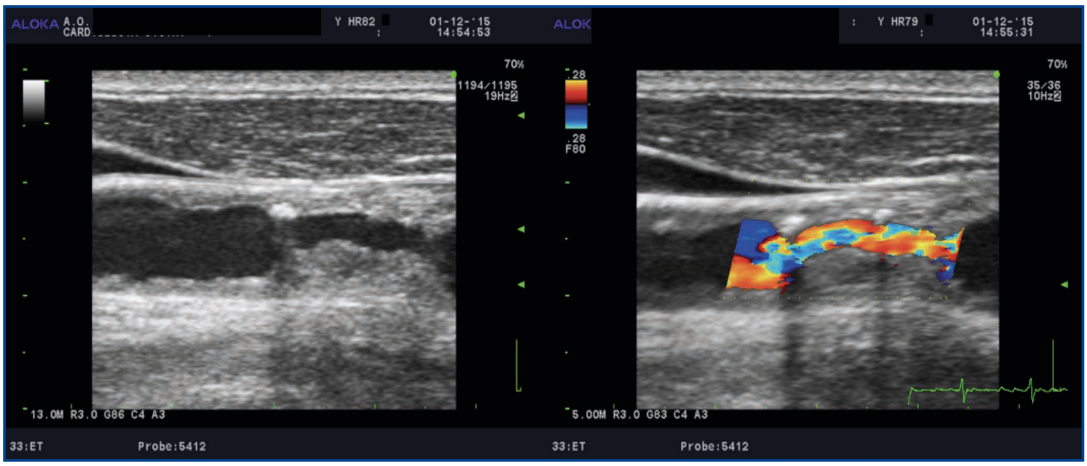

FIGURA 3 • Placca aterosclerotica realizzante stenosi significativa della carotide esterna destra in paziente con ipercolesterolemia familiare omozigote.

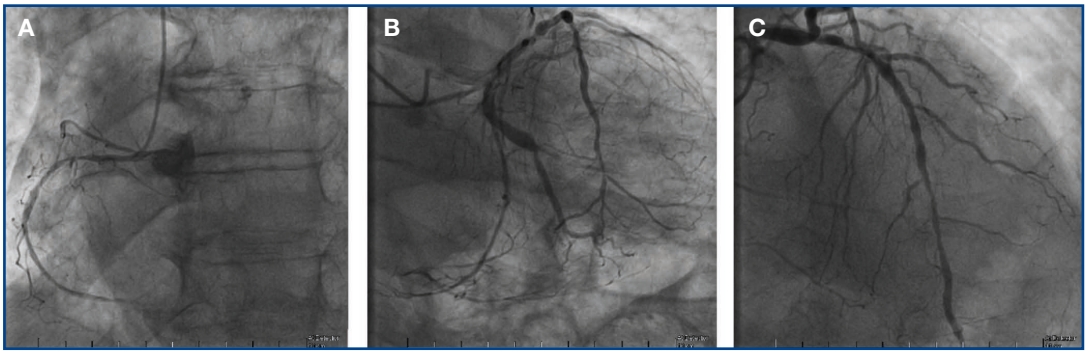

FIGURA 4 • Angiografia coronarica con evidenza di lesioni critiche a livello della coronaria destra (A), della discendente anteriore, e della arteria circonflessa (B, C) in paziente con ipercolesterolemia familiare omozigote.

ga l'importanza di un trattamento precoce. Il carico cumulativo di colesterolo LDL di una persona di 55 anni senza FH è tipicamente 160 mmol (6187 mg), sufficiente per lo sviluppo di malattia coronarica (17). Per un individuo con FH eterozigote, questo stesso carico di colesterolo LDL viene raggiunto entro i 35 anni di età se non trattato, 48 anni se trattato dall'età di 18 anni e 53 se trattato dall'età di 10 anni. Un paziente non trattato con FH omozigote raggiungerà questo livello di LDL all'età di 12,5 anni. La lipoproteina (a) [Lp(a)] può essere particolarmente elevata nei pazienti con diagnosi clinica di FH eterozigote o omozigote (18). La Lp(a) elevata è un fattore di rischio causale noto per le malattie cardiovascolari, indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL (19).

Screening dell'aterosclerosi subclinica

In considerazione del rischio estremamente elevato di insorgenza precoce di malattia cardiovascolare aterosclerotica e della sua rapida progressione, nei pazienti con HoFH è importante eseguire uno screening sistematico per le malattie aortiche e coronariche in fase sub-clinica. Tutti i pazienti devono ricevere una valutazione cardiovascolare completa al momento della diagnosi, con una successiva rivalutazione ecocardiografica Doppler di cuore e aorta annuale e, se disponibile, una tomografia computerizzata per angiografia coronarica (CTCA) ogni 5 anni o più di frequente se clinicamente indicato. La calcificazione dell'arteria coronarica è un marker surrogato dell'aterosclerosi, con il calcium score proporzionale al burden atero-

sclerotico e al rischio di malattie cardiovascolari (15).
L'utilizzo di test da sforzo, sebbene non ottimale per la diagnosi di malattia in fase subclinica, può essere utilizzato in caso di accesso limitato alla CTCA o alla risonanza magnetica cardiaca (RM) (20). Il burden aterosclerotico dell'aorta può essere valutato anche mediante risonanza magnetica o ecocardiografia transesofagea (21). I test da sforzo e l'angiografia coronarica invasiva sono indicati in pazienti con sintomi clinici suggestivi di ischemia o malfunzionamento valvolare. Dato l'alto tasso di stenosi coronarica, il rischio di improvvisa morte, e l'incapacità di effettuare correttamente i test da sforzo stress a causa dell'età, l'angiografia coronarica invasiva può essere indicata in età pediatrica nelle forme più severe. In caso di necessità di un trattamento chirurgico della patologia coronarica o aortica, è importante prestare particolare attenzione allo stato della radice aortica, di solito è gravemente compromessa dalla presenza di placche aterosclerotiche e calcificazioni severe. La gestione di questi pazienti deve essere a carico di un team multidisciplinare di esperti, che includa un lipidologo ed un cardiologo clinico, con l'obiettivo di ottimizzare le misure terapeutiche atte a migliorare la qualità di vita e la prognosi dei pazienti.

Strategie terapeutiche nell'HoFH

L'obiettivo terapeutico primario nei pazienti con HoFH, è la drastica e tempestiva riduzione degli elevati livelli plasmatici di LDL-C. Una dieta a basso contenuto di grassi saturi e colesterolo dovrebbe essere raccomandata in tutti i pazienti con HoFH.
Va inoltre incoraggiata un'attività fisica regolare che, in considerazione dell'elevato rischio di patologia coronarica e valvolare aortica, dovrebbe sempre essere preceduta da un'attenta valutazione del coinvolgimento cardiovascolare. In aggiunta ad uno stretto controllo dei livelli di LDL, è fondamentale un trattamento aggressivo anche degli altri fattori di rischio come il fumo, l'ipertensione e il diabete.

CONCLUSIONI

L'HoFH è una malattia che a differenza di altre forme di ipercolesterolemia, provoca un'aterosclerosi accelerata in età molto giovane, ed è associata ad una mortalità prematura. L'alterazione genetica primaria della malattia è rappresentata dalla mutazione di entrambi gli alleli del LDLR. Rimane ad oggi fondamentale una maggiore conoscenza e consapevolezza della HoFH, che ne possa favorire un riconoscimento precoce. Una diagnosi tempestiva rappresenta l'unico modo per iniziare precocemente il trattamento ipolipemizzante, composto da statine ad alta intensità in combinazione con ezetimibe, lomitapide, ed inibitori di PCSK9. Ad oggi, il management della HoFH rimane sub-ottimale, e sono necessari ulteriori sforzi al fine di migliorare la gestione ed il trattamento di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. eds, The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed. New York: McGraw-Hill Information Services Company. 2001: 2863-2913.
2. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J. 2014; 35: 2146-2157.
3. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2007; 4: 214-225.
4. 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.
5. 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.

6. 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.
7. Naoumova RP, Thompson GR, Soutar AK. Current management of severe homozygous hypercholesterolaemias. Curr Opin Lipidol. 2004; 15: 413e22.
8. Nemati MH, Astaneh B, Joubeh A. Triple coronary artery bypass graft in a 10-year-old child with familial hypercholesterolemia. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2009; 57: 94e7.
9. Schmidt HH, Hill S, Makariou EV, et al. Relation of cholesterol-year score to severity of calcific atherosclerosis and tissue deposition in homozygous familial hypercholesterolemia. Am J Cardiol. 1996; 77: 575e80.
10. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res. 2009; 50 (Suppl.): S172e7.
11. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. J Pediatr. 2011; 158: 167.
12. 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.
13. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. Atherosclerosis. 2012; 223: 262-268.
14. Kawaguchi A, Yutani C, Yamamoto A. Hypercholesterolemic valvulopathy: an aspect of malignant atherosclerosis. Ther Apher Dial. 2003; 7: 439e43.
15. Koh TW. Aortic root involvement in homozygous familial hypercholesterolemia-transesophageal echocardiographic appearances of supravalvular aortic stenosis. Echocardiography. 2005; 22: 859-860.
16. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Atherosclerosis. 2012; 223: 1-68.
17. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van BF, Hamilton-Craig I, Clifton PM, et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. Atheroscler. 2011; 12 (Suppl.): 221-263.
18. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. Clin Chem Lab Med. 2008; 46: 791-803.
19. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, Eriksson M, Fager G, Berglund L, Bondjers G. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. Lancet. 1990; 335: 1360-1363.
20. 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.
21. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. Eur Heart J. 2010; 31: 2844-2853.