

# Novità dalla letteratura

Marcello Arca

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

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) usualmente considerata come una malattia rara (un caso su un milione di individui) rappresenta, al contrario, una malattia genetica molto più frequente di quanto si ritenga (1 caso ogni 160.000-300.000 individui). Sebbene le sue caratteristiche fenotipiche (valori molto elevati di LDL-C, xantomatosi, ipercolesterolemia in entrambi i genitori), se ben valutate, la potrebbero rendere facilmente riconoscibile, essa rimane in molti casi non diagnosticata, soprattutto dai medici che operano nell'ambito delle cure primarie.

Questo aspetto è stato ancora una volta messo in evidenza da una indagine della National Lipid Association (NLA) americana che, tra il giugno ed il luglio 2018, ha sottoposto un questionario *ad hoc* a 504 medici di famiglia e specialisti internisti e cardiologi, distribuiti su tutto il territorio degli Stati Uniti, per valutare il loro approccio alla HoFH (1). Il risultato più evidente di questo *survey* è stato rappresentato dal fatto che sebbene circa il 70% dei medici riportava di avere pazienti che, in assenza di terapia mostravano valori molto elevati di LDL-C (>400 mg/dl), la diagnosi di HoFH veniva posta solo da circa il 50% dei medici (tale percentuale si riduceva al 40% tra coloro che seguivano pazienti con LDL-C>300 mg/dl). Ancora più importante appare, inoltre, il dato per cui solo il 24% dei

medici intervistati riferiva di iniziare, in un paziente di sesso maschile con diagnosi di HoFH, la terapia ipocolesterolemizzante prima dei 18 anni di età (tale percentuale si riduceva al 20% nel caso di un paziente donna). Inoltre, tra le terapie scelte, il 60% dei medici riferiva di usare gli inibitori del PCSK9 (iPCSK9), il 13% indirizzava i pazienti alla LDL aferesi e solo l'8% prescriveva statine ad elevata potenza e il 7% lomitapide. Ciò a dimostrare come, anche nel caso di diagnosi di HoFH, le scelte terapeutiche erano in larga parte misure inadeguate e non in linea con le raccomandazioni.

Pertanto molti sforzi si stanno compiendo in diverse parti del mondo per caratterizzare i pazienti con HoFH allo scopo di offrire sempre più informazioni e far crescere la consapevolezza dell'importanza di diagnosticare questa malattia. Di interesse al riguardo è segnalare il lavoro condotto sulle popolazioni dell'America Iberica (popolazioni di lingua spagnole e portoghese e abitante prevalentemente nei paesi dell'America Centrale e in Brasile) (2). In un gruppo di 134 pazienti con HoFH (tra cui 63 bambini di età media di circa 9 anni) individuati in queste aree, la stragrande maggioranza risultavano omozigoti "veri" per mutazioni nel gene codificante il recettore per le LDL (*LDLR*) (cioè mutazioni identiche su entrambi gli alleli). Un'osservazione particolarmente rilevante riportata in questo studio è quella per cui circa il 50% dei bambini con HoFH mostrava segni clinici di patologia cardiovascolare. Tale percentuale appariva solo appena superiore (67%) nel gruppo degli adulti. Ciò indi-

Autore corrispondente

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

ca come molto spesso i pazienti con HoFH arrivano all'età adulta già con una condizione vascolare già compromessa, cosa che rappresenta un serio ostacolo per arrestare la progressione della malattia aterosclerotica.

Come detto in precedenza la HoFH è una condizione che può mettere in serio pericolo la vita del paziente. Se ciò possa avere anche conseguenze sfavorevoli sullo stato psicologico di questi pazienti è poco noto. Uno studio recente prova a rispondere a questo quesito. Tunçel et al. (3) hanno valutato un gruppo di 68 pazienti con HoFH sottoposti a trattamento aferetico mediante l'impiego di questionari validati per l'individuazione di aspetti psicopatologici (SCL-90-R). I tratti psicopatologici più frequenti sono risultati essere rappresentati da atteggiamenti ossessivo-compulsivi, somatizzazione, sensibilità interpersonale e depressione. Come era da attendersi, i pazienti con storia di eventi cardiovascolari mostravano con più frequenza tali disturbi, anche se più precoce era l'evento e minore era la prevalenza di tali disturbi, a indicare forse un migliore adattamento alla condizione clinica. Livelli più elevati di attività fisica si associavano invece ad un minore rischio di disturbi mentali. Nell'insieme questi dati indicano come nella popolazione HoFH, è presente un'alta prevalenza di disturbi psichici che potrebbe in alcuni casi richiedere un opportuno *counseling* psichiatrico.

Sebbene alcune documentate revisioni della letteratura hanno indicato come negli ultimi 30-40 anni la sopravvivenza dei pazienti affetti da HoFH sia notevolmente migliorata, la valutazione dell'efficacia di farmaci ormai consolidati (iPCSK9 e lomitapide) e la ricerca di nuove e più efficaci strategie terapeutiche procede senza sosta. Di recente sono stati pubblicati risultati dello studio ODISSEY HoFH (4). In questo studio a doppio cieco, controllato con placebo, 69 pazienti sono stati randomizzati a ricevere l'anticorpo monoclonale anti-PCSK9 alirocumab, alla dose di 150 mg due volte al mese (n=45) o il placebo (n=24). Alla 12<sup>a</sup> settimana di terapia, i livelli della LDL-C nei pazienti che ricevevano ali-

rocumab scendevano da 295 mg/dl a 220 mg/dl, una riduzione pari al 27% (rispetto ad un incremento del LDL-C del 8% osservato nel gruppo placebo). Il trattamento con alirocumab non si associava ad alcun effetto indesiderato. Nello stesso periodo, sono stati anche pubblicati i risultati a lungo termine dello studio TAUSSING (5), nel quale i 106 pazienti con HoFH che ricevevano evolocumab alla dose di 420 mg due volte al mese (oppure una volta al mese a discrezione del ricercatore) mostravano dopo 216 settimane di terapia una riduzione di circa 17% del LDL-C (a partire da livelli basali  $329,0 \pm 136,7$  mg/dl). Risultati comparabili sono stati riportati anche in un trial preliminare condotto con inclisiran, un farmaco in grado di inibire la sintesi della proteina PCSK9 mediante la tecnologia del RNA *interference* (6).

Da questi dati appare evidente come la terapia con gli iPCSK9 non rappresenta una soluzione terapeutica pienamente soddisfacente nei pazienti con HoFH (7). Per tale motivo appare importante la continua verifica dell'efficacia, nella normale pratica clinica, di un altro importante farmaco usato nella cura di questi pazienti come la lomitapide. Koloïov et al. (8) hanno riportato in 12 pazienti con HoFH che l'aggiunta di lomitapide alla terapia ipocolesterolemizzante convenzionale che comprendeva anche la LDL aferesi (n=9), era in grado di determinare un'ulteriore riduzione del 54% nei livelli di LDL-C (a partire da livelli di 288 mg/dl con la terapia convenzionale + LDL aferesi).

Nuovi farmaci per il trattamento della HoFH si stanno affacciando all'orizzonte. In occasione della ultima riunione dell'American College of Cardiology (9) sono stati riportati i risultati di un trial clinico che ha visto l'impiego dell'evinacumab, un anticorpo monoclonale diretto contro la proteina ANGPTL3. In questo studio, 43 pazienti con HoFH hanno ricevuto l'anticorpo alla dose di 15 mg/kg i.v. e 22 il placebo. I livelli basali di LDL-C erano di 259,5 mg/dl e 246,5 mg/dl, rispettivamente nel gruppo a trattamento e a placebo. Dopo 24 settimane di trattamento, nel gruppo con evinacumab si osservava una ri-

duzione dei livelli di LDL-C del 47,1% in confronto ad un aumento del 1,95% nel gruppo a placebo. Sebbene questi dati richiedono ulteriori conferme, essi rappresentano un interessante prospettivo per immaginare terapie che, anche in associazione, possano consentire un controllo ottimale della LDL-C nei pazienti con HoFH al fine di ridurre l'elevato rischio cardiovascolare di questi pazienti.

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Hemphill L, Goldberg A, Hovingh K, Cohen J, Karalis DG. J Recognition and Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia by Primary Care Physicians: a Survey from the National Lipid Association. *Gen Intern Med.* 2020; 35: 2225-2227.
2. Alves AC, Alonso R, Diaz-Diaz JL, Medeiros AM, Jannes CE, Merchan A, et al. Phenotypical, clinical, and molecular aspects of adults and children with homozygous familial hypercholesterolemia in Iberoamerica. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020: ATVBAHA120313722. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.313722
3. Kuman Tunçel Ö, Kayıkçıoğlu M, Pırıldar Ş, Yılmaz M, Kaynar L, Aktan M, et al. Mental status and physical activity in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: A subgroup analysis of a nationwide survey (A-HIT1 registry). *J Clin Lipidol.* 2020; 14: 361-370.e2.
4. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, Gaudet D, Kastelein JJP, Charnig MJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY HoFH Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 131-142.
5. Santos RD, Stein EA, Hovingh GK, Blom DJ, Soran H, Watts GF, et al. Long-term evolocumab in patients with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 565-574.
6. GK, Lepor NE, Kallend D, Stoekenbroek RM, Wijngaard PLJ, Raal FJ. Inclisiran durably lowers low-density lipoprotein cholesterol and proprotein convertase subtilisin/kexin Type 9 expression in homozygous familial hypercholesterolemia: The ORION-2 Pilot Study. *Circulation.* 2020; 141: 1829-1831.
7. Thompson GR. PCSK9 inhibitors for homozygous familial hypercholesterolemia: useful but seldom sufficient. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 143-145.
8. Kolovou G, Diakoumakou O, Kolovou V, Fountas E, Stratakis S, Zacharis E, et al. Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor (lomitapide) efficacy in the treatment of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 157-165.
9. Jia X, Al Rifai M, Liu J, Agarwala A, Gulati M, Virani SS. Highlights of studies in cardiovascular disease prevention presented at the 2020 American College of Cardiology Annual Scientific Session. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22: 32.