

# La genetica complessa della ipercolesterolemia familiare omozigote

Marta Gazzotti<sup>1</sup>, Alberico L. Catapano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),  
Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

<sup>2</sup>IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI)

## ■ INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare è un disordine genetico del metabolismo lipidico a trasmissione autosomica co-dominante, caratterizzato da elevati livelli di colesterolo LDL (c-LDL) che accelerano il processo di aterosclerosi aumentando il rischio di sviluppare malattia coronarica in età prematura.

I soggetti affetti da questa patologia presentano principalmente difetti genetici in proteine chiave coinvolte nel ciclo metabolico del recettore per le LDL (LDLR), determinando una diminuzione dell'*uptake* cellulare di c-LDL ed aumentandone le concentrazioni plasmatiche. Considerando la natura genetica della malattia, questa può essere presente nella rara forma omozigote (HoFH) o nella più frequente forma eterozigote (HeFH) (1-3).

La prevalenza storica di HoFH è di un soggetto su 1.000.000, con stime più elevate in alcune comunità a causa dell'effetto fondatore o consanguineità, ad esempio negli Afrikanders in Sud Africa, nei franco-canadesi in Quebec, in Libano o nella regione di Hoku-riku in Giappone (4-7). Tuttavia, dati più re-

centi hanno evidenziato come la forma eterozigote sia più diffusa di quanto ipotizzato in passato (da 1:500 a 1:200/250) e di conseguenza anche la forma omozigote potrebbe interessare un maggior numero di soggetti, arrivando a 1 caso su 160.000/300.000 (8, 9).

## ■ CARATTERISTICHE CLINICHE

I soggetti affetti da HoFH presentano una severa ipercolesterolemia fin dalla prima decade di età, generalmente con livelli di c-LDL non trattati superiori a 500 mg/dL, ed il sospetto di HoFH può essere fortemente avvalorato in caso di livelli di colesterolo compatibili con una diagnosi di HeFH in entrambi i genitori (8).

A causa delle elevate concentrazioni, il colesterolo si può accumulare sia a livello della cute che dei tendini, generando caratteristici xantomi già prima dell'età di 10 anni, una delle principali ragioni per cui questi soggetti arrivano all'attenzione del medico, sia a livello dei vasi portando allo sviluppo di placche aterosclerotiche e danni vascolari precoci. I primi segni di danno a livello cardiovascolare riguardano principalmente la presenza di stenosi aortica e rigurgito per l'elevato accumulo di colesterolo nella regione valvolare e sovraalvolare della valvola aortica (2). Se non trattati, molti soggetti sviluppano

### Autori corrispondenti

Alberico Luigi Catapano  
E-mail: alberico.catapano@unimi.it

Marta Gazzotti  
E-mail: marta.gazzotti@unimi.it

malattia coronarica in giovane età, con possibile morte prima dei 30 anni. Nelle condizioni più gravi sono stati riportati casi di angina pectoris, infarto del miocardio e decesso anche nei primi anni di vita, sebbene nei soggetti con HoFH generalmente i primi eventi cardiovascolari maggiori si verificano durante l'adolescenza (10, 11). Una diagnosi precoce della patologia ed il riferimento del paziente al centro clinico specialistico risultano quindi fondamentali per permettere la più appropriata terapia ipolipemizzante ed evitare la morte prematura.

## ■ CARATTERISTICHE GENETICHE

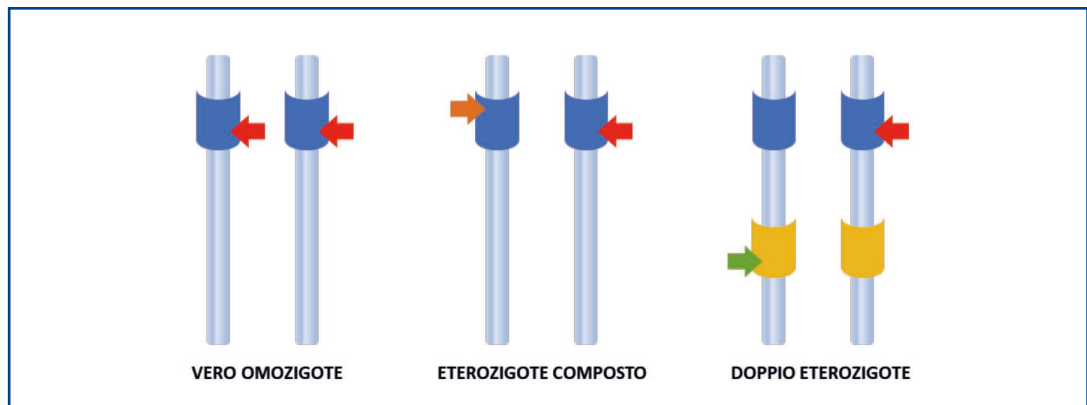
Il sospetto clinico di una condizione di HoFH può essere confermato da test genetico al fine di identificare la presenza di mutazioni causative in geni coinvolti nella patologia, favorendo così anche il processo di screening a cascata nei membri della famiglia, di fornire un supporto nella conferma della diagnosi in quei casi in cui il fenotipo è al limite tra HoFH e HeFH, e di identificare l'opzione ottimale per il trattamento ipolipemizzante.

Le manifestazioni cliniche della patologia, infatti, possono differire tra i soggetti affetti poiché in larga parte influenzate dall'eterogeneità genetica dell'ipercolesterolemia familiare, in cui il grado di severità dell'incremento dei livelli di c-LDL dipende sia dal

gene causativo sottostante sia dal tipo di mutazione (9).

Nella maggior parte dei casi, i soggetti HoFH presentano mutazioni a carico del gene *LDLR*. Tuttavia, sono state identificate mutazioni causali anche negli alleli di altri geni quali apolipoproteina B (*APOB*), che condizionano il corretto legame lipoproteina-recettore, e proteina convertasi subtilisin/kexin tipo 9 (*PCSK9*) con mutazioni *gain-of-function* che incrementano la degradazione del recettore LDL. Inoltre, varianti patogenetiche nel gene codificante per la proteina adattatrice del recettore delle LDL (*LDLRAP1*) determinano un fenotipo recessivo; di conseguenza, in questo caso la patologia si manifesta solo in condizione di omozigosi, con livelli di c-LDL che possono essere paragonabili per gravità alla condizione di HoFH classica.

Le forme di FH omozigote possono essere inoltre distinte in funzione delle mutazioni sottostanti. Un soggetto con HoFH è definito "vero omozigote" qualora sia presente la stessa variante patogenetica su entrambi gli alleli dello stesso gene; trattandosi di una patologia a trasmissione autosomica co-dominante, entrambi i genitori sono, almeno, eterozigoti. In aggiunta, ci sono soggetti che presentano forme in eterozigosi composta o doppia eterozigosi. Nel primo caso si ha la presenza di due mutazioni differenti a carico dello stesso gene ma su due alleli differenti, e nel secondo caso due mutazioni in due geni differenti (*LDLR-APOB*, *LDLR-PCSK9*) (Figura 1).

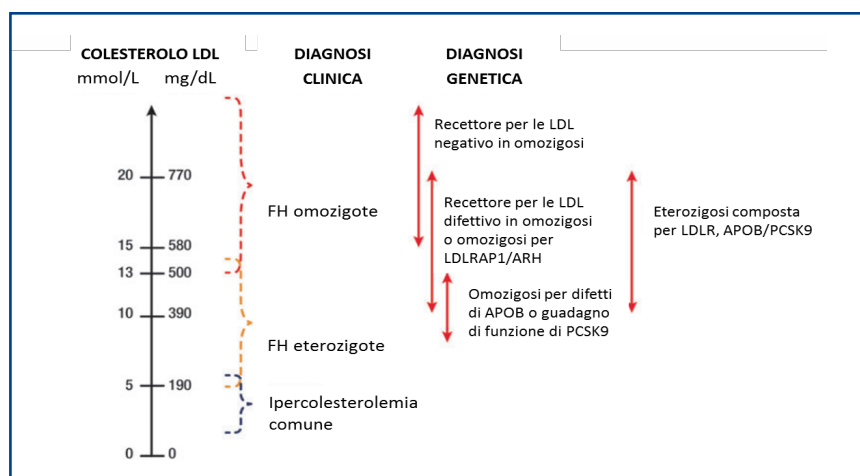


**FIGURA 1** • Distinzione delle forme di ipercolesterolemia familiare omozigote sulla base del difetto genetico sottostante: vero omozigote, eterozigote composto e doppio eterozigote. Adattata da Al-Ashwal A. et al. 2015 (12).

### Associazione genotipo-fenotipo

Nel caso di mutazioni a carico di *LDLR*, una caratteristica che può essere indagata è l'impatto biologico delle varianti patogenetiche identificate attraverso la valutazione dell'attività recettoriale residua del recettore delle LDL. Nel caso in cui la perdita di funzione del recettore per le LDL sia quasi totale (attività recettoriale residua <5%), si avranno mutazioni "receptor-negative", che impediscono la formazione del recettore stesso o ne aboliscono la funzione. Varianti patogenetiche, invece, che riducono l'attività del recettore senza però abolirla completamente sono definite "receptor-defective". Nel primo caso, i soggetti HoFH presentano un fenotipo clinico più severo, con livelli di c-LDL più alti e una prognosi clinica peggiore rispetto ai soggetti che hanno mutazione di tipo *receptor-defective*. Considerando i diversi quadri genetici sopra riportati e il loro differente impatto sul fenotipo di ipercolesterolemia familiare, è possibile osservare un graduale incremento dei livelli di medi di c-LDL, con livelli inferiori tra i soggetti HeFH che aumentano andando da soggetti doppi eterozigoti, soggetti omozigoti per *APOB* o *PCSK9* (mutazione con guadagno di funzione), soggetti omozigoti *LDLRAP1* o *LDLR-defective*, a soggetti eterozigoti composti con una mutazione *LDLR-defective* e una mutazione *LDLR-negative*, per raggiungere generalmente i valori maggiori in soggetti omozigoti con mutazioni *LDLR-negative* (2) (Figura 2).

Alla fine del secolo scorso, Bertolini et al. hanno iniziato a valutare l'impatto delle mutazioni a carico di *LDLR* sull'espressione delle tipiche caratteristiche di FH in una coorte italiana di pazienti affetti da FH in forma eterozigote (13), differenze che sono state poi analizzate anche in una più recente pubblicazione sulla coorte italiana di soggetti affetti da HoFH arruolati nello studio LIPIGEN (14). I soggetti omozigoti veri (N=60), portatori di due identiche varianti patogenetiche, presentavano infatti un quadro clinico più severo (c-LDL  $607 \pm 173$  mg/dL vs  $520 \pm 153$  mg/dL,  $p=0,005$ ) e una maggior prevalenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica (66,6% vs 43,1%,  $p=0,009$ ) se confrontati con i soggetti eterozigoti composti (N=58). Un fenotipo meno severo è stato inoltre osservato in un numero ridotto di soggetti doppi eterozigoti, portatori di una variante patogenetica in *LDLR* in combinazione con una variante a carico dei geni *APOB* (N=4) e *PCSK9* (N=3). Simili risultati erano stati ottenuti anche dalle analisi della coorte spagnola di soggetti HoFH tra il 1996 e il 2015 (15). Tra i soggetti che presentavano varianti patogenetiche su alleli differenti, sono stati identificati 47 omozigoti veri (41 per *LDLR*, 5 per *LDLRAP1* e 1 per *APOB*), 45 eterozigoti composti per *LDLR* e 5 doppi eterozigoti (3 per *LDLR-PCSK9*, 2 per *LDLR-APOB*). Similmente alla coorte italiana, anche in questi soggetti i livelli basali di c-LDL erano correlati alla severità del



**FIGURA 2** • Variabilità dei valori di c-LDL nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote. Adattata da Chuchel M. et al. 2014 (2).

fenotipo: 625 mg/dL vs 397 mg/dL rispettivamente nei soggetti veri omozigoti e eterozigoti composti. Inoltre, stratificando i soggetti veri omozigoti per *LDLR* per l'attività recettoriale residua del recettore, valori basali di c-LDL più elevati sono stati confermati tra i soggetti con mutazioni *receptor-negative* (N=15) rispetto a quelli con mutazioni *receptor-defective* (N=26) (788 mg/dL vs 488 mg/dL) così come la maggior prevalenza di eventi cardiovascolari aterosclerotici nei soggetti che presentavano alleli nulli (50%, età media all'evento 23±19 anni) rispetto a quelli con alleli difettivi (43,8%, età media all'evento 39±11 anni). Tuttavia, il 46,7% dei soggetti analizzati presentava c-LDL al basale inferiore a 500 mg/dL; questo criterio, normalmente utilizzato per una diagnosi clinica di HoFH, non risultava perciò soddisfatto nel 32,4% dei soggetti omozigoti veri, nel 64% dei soggetti eterozigoti composti e nei 5 soggetti doppi eterozigoti, confermando la grande variabilità dei fenotipi clinici di HoFH e il limite dei classici criteri clinici che, senza risultati genetici, avrebbero permesso di identificare solamente i casi più severi, escludendo circa la metà dei HoFH (15).

## ■ CONCLUSIONE

La condizione di HoFH è più frequente di quanto ritenuto in passato e l'identificazione precoce fin dall'età pediatrica dei soggetti che ne sono affetti risulta essere fondamentale per prevenire eventi cardiovascolari prematuri.

Tuttavia, le caratteristiche fenotipiche sono influenzate in modo importante dalla grande variabilità genetica delle mutazioni causative, rendendone più complessa la diagnosi solo sulla base delle manifestazioni cliniche. In questo contesto quindi l'analisi genetica può fornire un valido supporto al clinico per avere la conferma della presenza di HoFH, superando i limiti dettati dall'eterogeneità del fenotipo clinico soprattutto nel caso di forme meno severe al limite tra HoFH e HeFH.

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 262-268.
2. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, Hegele RA, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2014; 35: 2146-2157.
3. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJ, Stefanutti C. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. *Current opinion in lipidology*. 2015; 26: 200-209.
4. Leitersdorf E, Van der Westhuyzen DR, Coetzee GA, Hobbs HH. Two common low density lipoprotein receptor gene mutations cause familial hypercholesterolemia in Afrikaners. *The Journal of clinical investigation*. 1989; 84: 954-961.
5. Moorjani S, Roy M, Gagne C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Quebec Province. *Arteriosclerosis*. 1989; 9: 211-216.
6. Fahed AC, Safa RM, Haddad FF, Bitar FF, Andary RR, Arabi MT, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Lebanon: a genotype/phenotype correlation. *Molecular genetics and metabolism*. 2011; 102: 181-188.
7. Mabuchi H, Nohara A, Noguchi T, Kobayashi J, Kawashiri MA, Tada H, et al. Molecular genetic epidemiology of homozygous familial hypercholesterolemia in the Hokuriku district of Japan. *Atherosclerosis*. 2011; 214: 404-407.
8. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European heart journal*. 2020; 41: 111-188.
9. Hegele RA, Boren J, Ginsberg HN, Arca M, Averna M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020; 8: 50-67.
10. 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 famil-

- ial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 2008; 102: 1438-1443.
11. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 2012; 379: 1330.
  12. Al-Ashwal A, Alnouri F, Sabbour H, Al-Mahfouz A, Al-Sayed N, Razzaghy-Azar M, et al. Identification and Treatment of Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: Information and Recommendations from a Middle East Advisory Panel. *Current vascular pharmacology*. 2015; 13: 759-770.
  13. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, Cortese C, Motti C, Martini S, et al. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000; 20: E41-52.
  14. Bertolini S, Calandra S, Arca M, Averna M, Catapano AL, Tarugi P, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis*. 2020; 312: 72-78.
  15. Sanchez-Hernandez RM, Civeira F, Stef M, Perez-Calahorra S, Almagro F, Plana N, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Spain: Prevalence and Phenotype-Genotype Relationship. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2016; 9: 504-510.