

La forma recessiva della ipercolesterolemia familiare omozigote: più rara ma curabile

Marcello Arca

Dipartimento di Medicina Traslazione e di Precisione, Sapienza Università di Roma

■ INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) nella sua variante recessiva (definita anche con l'acronimo ARH, *autosomal recessive hypercholesterolemia*) è una malattia ereditaria del metabolismo lipidico che causa un aumento molto grave della colesterolemia totale e di quella trasportata dalle lipoproteine a bassa densità (LDL-C). Come indicato dal suo nome, essa si trasmette in modo autosomico recessivo ed è determinata dalla presenza di mutazioni in omozigosi nel gene che codifica per la proteina LDLRAP1. Questa proteina è fondamentale affinché le LDL possano essere rimosse dal sangue attraverso il recettore per le LDL (LDLR). Pur in presenza di un corretto legame tra le LDL circolanti e il recettore cellulare, se la proteina LDLRAP1 non funziona regolarmente il complesso LDL-LDLR formatosi sulla membrana non può entrare nella cellula. Ciò provoca un grave aumento del LDL-C e del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) prematura. Nonostante l'ARH sia molto comune in alcune aree geografiche (frequenza 1:143 dello stato eterozigote in Sardegna) (1), essa deve essere considerata una malattia molto rara con una prevalenza stimata a livello mondiale minore di 1 su 5×10^6 (1). Fino a

qualche tempo fa questa malattia era difficilmente curabile con farmaci e l'unica soluzione era rappresentata dal trattamento aferetico. Studi recenti hanno dimostrato che per fortuna un farmaco, la lomitapide, è in grado di ottenere un eccellente effetto ipocolesterolemizzante in questi pazienti (2). In questo articolo saranno descritte le caratteristiche cliniche e genetiche della ARH e sarà descritta l'efficacia dei nuovi farmaci.

■ LE BASI GENETICHE DELLA ARH

Fellin et al. hanno recentemente raccontato l'affascinante storia della scoperta dell'ARH (1). È un articolo che si consiglia di leggere in quanto descrive le tappe fondamentali che partendo dall'identificazione delle famiglie con ARH hanno portato alla scoperta del gene causale. Dopo la descrizione dei primi casi (1), questa condizione veniva solitamente indicata come una forma autosomica recessiva di HoFH (o pseudo-HoFH). Tuttavia, la presenza di una funzione LDLR difettosa era stata esclusa nei fibroblasti cutanei in coltura dei pazienti, nonché le mutazioni nei geni *LDLR* e *APOB* mediante sequenziamento o analisi di *linkage* (1). Solo nel 2001, grazie allo sforzo collaborativo del gruppo di Dallas e di alcuni ricercatori italiani, il locus della malattia è stato mappato sul cromosoma 1 e il gene ARH (successivamente chiamato LDLRAP1) è stato identificato come responsabile di questa malattia (3).

Autore corrispondente

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

Il gene *LDLRAP1* si estende su 25 kilobasi e contiene 9 esoni. Le mutazioni in *LDLRAP1* sono state riconosciute come l'unica causa genetica alla base dell'ARH.

Ad oggi, sono stati descritti in tutto il mondo circa 100 pazienti con ARH nei quali sono state individuate 20 diverse mutazioni. La prevalenza di ARH è marcatamente influenzata da un effetto fondatore. Infatti, la maggior parte dei casi di ARH finora identificati proviene dalla Sardegna, ma sono state descritte anche famiglie di origine libanese, americana, iraniana, giapponese, indiana asiatica, inglese, turca, siriana, messicana e spagnola (4). Tutti i pazienti descritti si sono dimostrati veri omozigoti per lo stesso allele o eterozigoti composti per due alleli diversi ereditati da genitori imparentati tra loro.

Il gene *LDLRAP1* codifica per una proteina di 308 amminoacidi che gioca un ruolo cruciale nell'interazione tra il recettore LDLR e le altre proteine della *macchina* di internalizzazione. Come mostrato nella *Figura 1*, la proteina *LDLRAP1* ha una struttura costituita da almeno quattro blocchi di aminoacidi (*domini*) che mostrano una forte conservazione evolutiva (4). Attraverso questi domini funzionali la proteina *LDLRAP1* rappresenta il "ponte" necessario tra il recettore e le strutture presenti sotto la membrana cellulare (in particolare la clatrina) che sono fondamentali per far entrare il complesso LDL-LDLR dentro la cellula (processo noto come *endocitosi*). Si presume che il gene *LDLRAP1*

agisca in modo recessivo poiché si ritiene che anche la presenza di una sola copia funzionale del gene sia sufficiente per mantenere la normale attività del LDLR. Infatti, è stato descritto che portatori eterozigoti di mutazioni *LDLRAP1* hanno concentrazioni normali di LDL-C. Tuttavia, recenti scoperte hanno suggerito che i portatori eterozigoti per alcune mutazioni *LDLRAP1* con un grande effetto potrebbero mostrare un fenotipo ipercolesterolemico (5). Tutti i pazienti con ARH descritti si sono dimostrati veri omozigoti per lo stesso allele o eterozigoti composti per due alleli eterogenei ereditati da genitori imparentati.

Nel complesso, questi dati suggeriscono che sebbene ARH sia una malattia che nella sua forma tipica ha una trasmissione recessiva, a tutti gli effetti essa deve essere considerata come una variante dell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

■ CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'ARH

Già i primi studi avevano dimostrato che l'ARH è caratterizzato dalla presenza di un aumento molto grave del LDL-C (tipicamente sopra i 500 mg/dl), malattia vascolare (prevalentemente coronarica) prematura e stenosi della valvola aortica. Questo fenotipo è stato generalmente considerato simile a quello osservato nei pazienti con HoFH dominante (1, 3). La descrizione della storia natu-

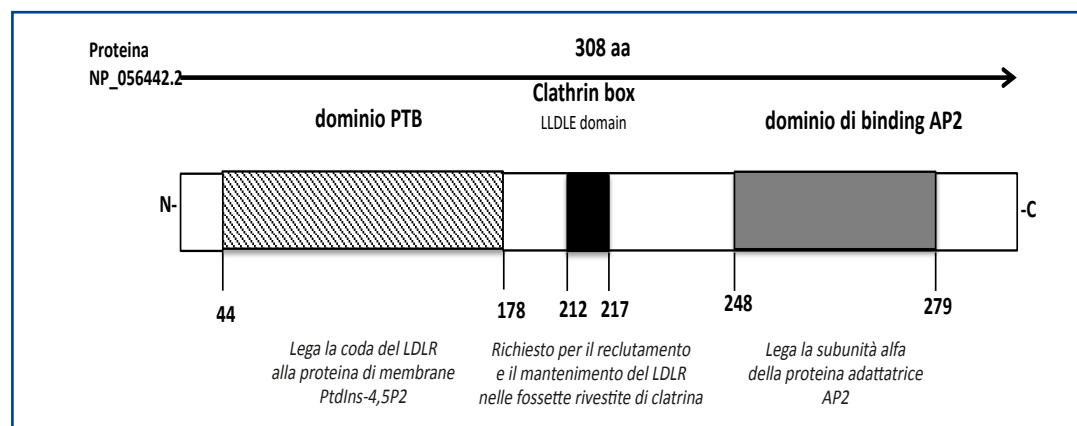


FIGURA 1 • Organizzazione strutturale della proteina *LDLRAP1*.

rale di ARH è stata ulteriormente definita da un recente studio in cui sono stati raccolti retrospettivamente i dati clinici di 52 pazienti con ARH distribuiti in tutto il mondo e seguiti per un periodo di $14,0 \pm 7,3$ anni (6). Questa indagine ha confermato che le terapie ipolipemizzanti nell'ARH sono migliorate negli ultimi anni consentendo di raggiungere in questi pazienti un livello minimo di C-LDL di $164,0 \pm 5,1$ mg/dl, corrispondente a una riduzione media del $69,6 \pm 16,9\%$ rispetto ai valori basali (6). È interessante notare che i pazienti con ARH hanno mostrato una notevole eterogeneità nella risposta ai trattamenti. In ogni caso, questa indagine ha chiaramente evidenziato che, nonostante il trattamento intensivo con terapie ipolipemizzanti convenzionali, il controllo della LDL-C nei pazienti con ARH rimane lontano dall'ideale. L'assunto corrente è che il rischio di malattia vascolare nei pazienti con ARH sia inferiore a quello della variante dominante della HoFH, in particolare in quella in cui l'attività del LDLR è assente (1). Tuttavia, questa conclusione si basava su confronti tra queste due

condizioni e non erano disponibili dati prospettici. Nello studio a cui si è fatto cenno in precedenza (6), è stato stimato, per la prima volta, il tasso di eventi ASCVD incidenti durante un follow-up esteso. Sono stati registrati 14 (26,9%) nuovi casi di ASCVD generando un rischio assoluto stimato all'anno di 1,9 (1,0% se si considerano solo i pazienti con ARH senza ASCVD al basale). Inoltre, durante il follow-up, 6 nuovi pazienti hanno manifestato una progressione di stenosi della valvola aortica dando così un'incidenza complessiva di questa complicanza dell'11,5% (0,8% all'anno). Quando queste percentuali sono state confrontate con quelle della popolazione generale, si è concluso che i maschi di ARH mostravano un rischio di ASCVD di 6 volte e le femmine di 19 volte più alto. Inoltre, le analisi di sopravvivenza hanno mostrato che la sopravvivenza mediana libera da eventi nella nostra coorte era di 24 anni ed era significativamente ridotta dall'età del primo rinvio e dall'anamnesi pregressa di ASCVD. Questi risultati hanno confermato che il rischio cardiovascolare nell'ARH è pa-

TABELLA 1 • Confronto dell'incidenza stimata di eventi ASCVD fatali e non fatali in pazienti trattati con ARH e HoFH dominante riportata nella letteratura.

N. di pazienti	Genotipo	Origine geografica	Follow-up (anni)	N. di eventi ASCVD incidenti	Incidenza cumulativa	Terapie	Referenza
149	123 HoFH 1 ARH 25 non definito	Sudafrica	37	169	1,3	Statine (88% dopo 1990) 21 shunt port-cava 7 by-pass ileale parziale 23 aferesi	Circulation. 2011; 15; 124(20): 2202-7
44	35 HoFH 7 ARH 2 non definito	UK	50	36	0,8	Statinse ± aferesi	Atherosclerosis. 2015; 243(1): 328-33
53	48 HoFH 4 ARH 1 HeFH	Francia	21	28	0,5	Statine + ezetimibe Aferesi (75%)	Atherosclerosis. 2017; 257: 130-137
52	ARH	Worldwide	14	14	0,3	Statine + ezetimibe Aferesi (53,8%) 6 lomitapide	J Am Coll Cardiol. 2018; 23; 71(3): 279-288

ASCVD, malattia vascolare aterosclerotica; ARH, ipercolesterolemia familiare omozigote recessiva; HeFH, ipercolesterolemia familiare eterozigote; HoFH, ipercolesterolemia familiare omozigote dominante.

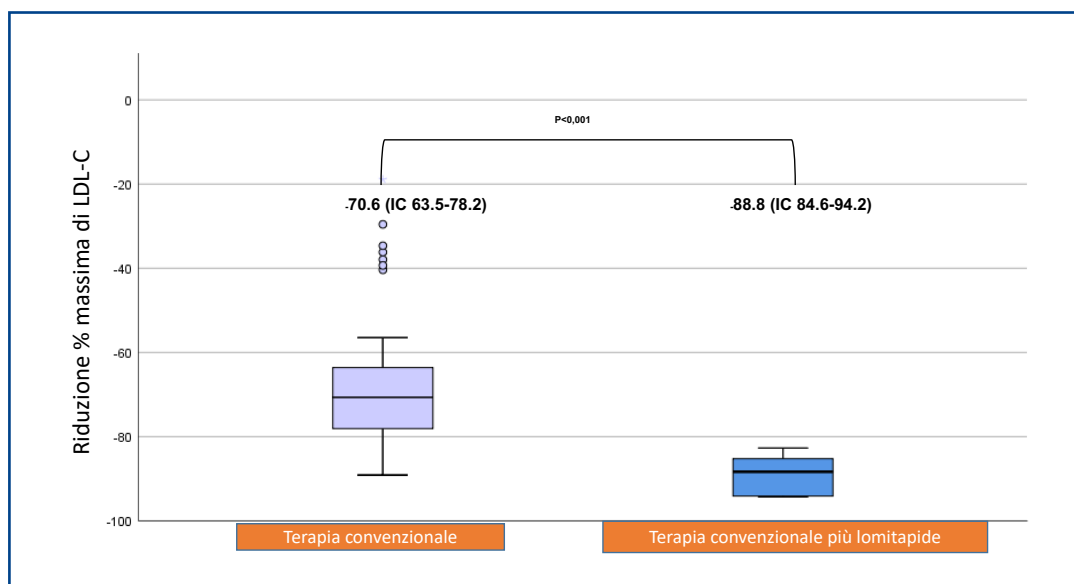


FIGURA 2 • Efficacia ipocolesterolemizzante della lomitapide in aggiunta alla terapia convenzionale nei pazienti con ARH.

ragionabile a quello riportato nell'HoFH dominante (*Tabella 1*). Pertanto, si può presumere che una diagnosi precoce e l'inizio tempestivo di trattamenti intensivi per la riduzione del LDL-C possano modificare la storia naturale della malattia evitando eventi legati all'ASCVD prematura. Questa osservazione impone la necessità di trovare nuove terapie per trattare l'ARH.

■ LA TERAPIA DELLA ARH: I NUOVI PROGRESSI

Diversi nuovi farmaci diretti contro proteine coinvolte nel metabolismo delle LDL sono attualmente utilizzati per il trattamento della ipercolesterolemia familiare (es. *inibitori PCSK9 e lomitapide*) (7). Alcuni studi e *case reports* hanno valutato l'efficacia degli inibitori di PCSK9 (*iPCSK9*) in pazienti con ARH. Cumulativamente, essi hanno dimostrato che il trattamento con PCSK9i è in grado di ridurre il colesterolo LDL da circa il 10% al 40% con una media del 25% (8-12). La spiegazione di questa risposta relativamente scarsa agli *iPCSK9* di ARH può essere rappresentata dalla grave compromissione dell'internalizzazione del complesso LDLR/LDL da parte del fegato in ARH, che non può essere supe-

rata dall'aumentata espressione di LDLR dovuta al blocco di PCSK9. Inoltre, la grande variabilità nella riduzione del colesterolo LDL osservata nei pazienti con ARH durante il trattamento con PCSK9i rimane interessante e potrebbe dipendere dall'attività residua di LDLR nei tessuti non epatici. Sono necessari ulteriori studi per chiarire questi aspetti.

Al contrario, la *lomitapide* si è dimostrata essere molto efficace nella cura della ARH. La *lomitapide* è una piccola molecola in grado di inibire la proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTTP) nel fegato e nell'intestino, riducendo così l'assemblaggio e la produzione di VLDL e chilomicroni (13). Considerando che l'effetto ipocolesterolemizzante della *lomitapide* non richiede il funzionamento di LDLR, questo farmaco può essere un utile strumento terapeutico nell'ARH. Sebbene non sia stata condotta una sperimentazione formale della *lomitapide* in ARH, abbiamo recentemente dimostrato in 6 pazienti con ARH che l'aggiunta di *lomitapide* alle terapie ipolipemizzanti convenzionali per circa 1,3 anni ha determinato una riduzione dell'88,3% di LDL-C rispetto al 70,6% ottenuto con la combinazione di LDL-C aferesi più i farmaci ipolipemizzanti convenzionali (6, 14) (*Figura 2*).

■ CONCLUSIONI

Sebbene dopo il chiarimento del difetto molecolare alla base dell'ARH, siano stati descritti diversi casi in tutto il mondo, l'ARH rimane un disordine genetico del metabolismo lipidico molto raro. Tuttavia, sono state segnalate diverse mutazioni causali di ARH nel gene *LDLRAP1*, che suggeriscono l'eterogeneità genetica di questa condizione. Si è sempre ipotizzato che le mutazioni in *LDLRAP1* siano espresse in modo recessivo. Tuttavia, è stato più recentemente apprezzato che le varianti di *LDLRAP1* di grande effetto possono anche contribuire allo sviluppo della forma dominante di ipercolesterolemia familiare. Un'attenta analisi della storia naturale dell'ARH ha chiaramente dimostrato che la sua prognosi cardiovascolare è sfavorevole nonostante le terapie convenzionali ed è molto simile a quella della variante dominante della HoFH. Questa scoperta è alla base dell'importanza della diagnosi precoce e dell'inizio tempestivo di trattamenti aggressivi per la riduzione del LDL-C in questi pazienti. Infine, è stato dimostrato che l'ARH è poco responsivo alle terapie ipocolesterolemizzanti convenzionali (statine e ezetimibe) e iPCSK9. Pertanto, molti pazienti con ARH devono sottoporsi ad LDL aferesi. Tuttavia, recenti evidenze indicano che la lomitapide, un inibitore dell'MTTP, rappresenta un trattamento farmacologico molto efficace per questa grave forma di ipercolesterolemia.

■ BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. *Curr Opin Lipidol*. 2020 Apr;31(2):56-61. doi: 10.1097/MOL.0000000000000664.
3. 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.
4. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Arca M. Autosomal recessive hypercholesterolemia: update for 2020. *Curr Opin Lipidol*. 2020; 31: 56-66.
5. Sánchez-Hernández RM, Prieto-Matos P, Civeira F, Lafuente EE, Vargas MF, Real JT, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2018; 269: 1-5.
6. D'Erasmus L, Minicocci I, Nicolucci A, Pintus P, Roeters Van Lennep JE, et al. Autosomal Recessive Hypercholesterolemia: Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71: 279-288.
7. Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-Lowering Agents. *Circ Res*. 2019; 124: 386-404.
8. Hartgers ML, Defesche JC, Langslet G, Hopkins PN, Kastelein JJP, Baccara-Dinet MT, et al. Alirocumab efficacy in patients with double heterozygous, compound heterozygous, or homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018; 1: 390-396.
9. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, Santos RD, Harada-Shiba M, Bruckert E, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 280-290.
10. Chemello K, Martín C, Lambert G. PCSK9 inhibition for autosomal recessive hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019; 284: 209-211.
11. Saeed A, Virani SS, Jones PH, Ballantyne CM, Nambi V. Case reports of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibition nonresponse. *J Clin Lipidol*. 2018; 12: 1141-1145.
12. Fahy EF, McCarthy E, Steinhagen-Thiessen E, Vaughan CJ. A case of autosomal recessive hypercholesterolemia responsive to proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibition. *J Clin Lipidol*. 2017; 11: 287-288.
13. Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, du Toit Theron H, Sirtori CR, Hegele RA, et al. Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2017; 136: 332-335.
14. D'Erasmus L, Cefalù AB, Noto D, Giammanco A, Averna M, Pintus P, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther*. 2017; 34: 1200-1210.