

Novità dalla letteratura

Antonina Giammanco

Dipartimento di Promozione della salute, Materno-infantile, di Medicina Interna e Specialistica di eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE)

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (homozygous familial hypercholesterolemia, HoFH) è un disordine genetico raro del metabolismo lipidico caratterizzato da livelli estremamente elevati di colesterolo LDL (LDL-C >500 mg/dl), stenosi valvolare e/o sopravvalvolare aortica e alto rischio di malattie cardiovascolari aterosclerotiche precoci (ASCVD) (1), come angina o malattia coronarica acuta. Queste ultime costituiscono una delle principali cause di morte in età prematura nei soggetti che ne sono affetti. La prevalenza della HoFH è stata stimata per diversi anni pari a 1:1.000.000, ma studi recenti hanno riportato una frequenza pari a 1:160.000-300.000 (1), pertanto risulta molto più comune di quanto si fosse ritenuto in precedenza. La diagnosi precoce di HoFH risulta quindi fondamentale per potere intraprendere un trattamento ipolipemizzante intensivo in modo da prevenirne gli eventi cardiovascolari (1). Recentemente, il Gruppo di studio italiano della HoFH ha pubblicato una interessantissima revisione delle caratteristiche cliniche e molecolari dei pazienti con HoFH identificati nel nostro Paese dal 1989 al 2019, con lo scopo di aggiornarne il fenotipo ed il genotipo, basandosi sui dati di un'ampia coorte di pazienti caratterizzati con la forma dominante e recessiva della patolo-

gia (2). Come già detto, la stenosi valvolare e/o sopravvalvolare aortica rappresenta una stigmata della HoFH. La relazione tra stenosi sopravvalvolare aortica (SASV) e rischio di morte prematura è stata recentemente analizzata in uno studio condotto da Zhang R. et al. (3), in cui sono stati valutati 97 pazienti HoFH con un'età media di 14,7 anni. Durante un periodo di follow-up di 4 anni, 40 pazienti hanno presentato una SASV e 17 pazienti sono deceduti precocemente. La proporzione di morte prematura nel gruppo HoFH non-SASV è risultata ridotta (7%) rispetto al gruppo HoFH-SASV (32,5%) e la SASV ha rappresentato un fattore di rischio indipendente di morte in età precoce (3). I meccanismi precisi di come le mutazioni patogenetiche della HoFH possano fungere da trigger accelerando il processo aterosclerotico e l'ASCVD non sono ben conosciuti e, ad oggi, molti studi si stanno concentrando sull'analisi del trascrittoma. Tra questi è da annoverare quello che rappresenta la prima analisi integrata del trascrittoma e dei profili di espressione di miRNA in pazienti affetti da HoFH (4). In questo studio sono stati individuati sei miRNA/geni differenzialmente espressi, che correlano all'aterosclerosi e che possono rappresentare il frutto di meccanismi regolatori con cui l'aterosclerosi progredisce e l'ASCVD risulta accelerata negli HoFH (4). A prescindere da tali meccanismi, risulta di fondamentale importanza una gestione attenta ed un trattamento ipolipemizzante.

Autore corrispondente

Antonina Giammanco
E-mail: agiamman@gmail.com

zante aggressivo di questi pazienti. A tal proposito, si è visto che proprio una terapia intensiva, volta alla riduzione del colesterolo LDL, rallenta la progressione della placca aterosclerotica fino alla sua regressione, così come descritto in uno studio recentissimo che ha valutato due giovani pazienti HoFH portatori di genotipo null/null a carico del gene LDLR in trattamento di combinazione con statine, ezetimibe, LDL aferesi ed evinacumab (5) nell'ambito del trial R1500-CL-1629 (NCT03399786). La terapia con l'anticorpo monoclonale anti-ANGPTL3 on top al trattamento ipolipemizzante standard ha significativamente ridotto i livelli plasmatici di LDL-C ed il burden aterosclerotico così come quantificato tramite angiografia coronarica con tomografia computerizzata (5). Questi dati sono in linea con quelli descritti nello studio GLAGOV, in cui un trattamento ipolipemizzante intensivo con statina ed evolocumab (fino al raggiungimento di valori di LDL-C <40 mg/dl) ha significativamente ridotto il volume dell'ateroma. Nonostante i progressi terapeutici nell'ambito della HoFH, molti pazienti, in particolare quelli con genotipo null/null di LDLR, non raggiungono il target di LDL-C con la terapia ipolipemizzante standard (statine + ezetimibe + LDL aferesi). Gli inibitori di PCSK9 (Alirocumab ed Evolocumab) non sono efficaci in questa categoria di pazienti (HoFH null/null) così come l'inclisiran (siRNA anti-PCSK9) (essendo nulla l'attività residua del recettore delle LDL) (6), mentre la lomitapide ha dimostrato di essere molto efficace e sicura così come confermato dai dati del registro LOWER a 5 anni di follow-up (11). Lo studio di fase 3, in doppio cieco ELIPSE HoFH, ha arruolato 65 pazienti affetti da HoFH, randomizzati (2:1) per ricevere evinacumab o placebo (un'infusione ogni 4 settimane) con lo scopo di valutare la variazione percentuale dei livelli di colesterolo LDL rispetto al baseline. Dopo 24 settimane di studio, i livelli di LDL-C si sono ridotti del 47,1% nel gruppo evinacumab rispetto al gruppo placebo sia nei pazienti con attività recettoriale nulla (-43,1%) che in quelli con attività recettoriale

residua (-49,1%) (7). Evinacumab (EVKE-EZA™ - Regeneron Pharmaceuticals) è stato recentemente approvato negli USA per il trattamento della HoFH (a partire dai 12 anni di età), dell'ipercolesterolemia refrattaria e dell'ipertrigliceridemia severa in aggiunta agli agenti ipolipemizzanti tradizionali ed ha ottenuto un ampio consenso anche in Europa e a giugno 2021 è stato approvato (8). Sono in fase di sviluppo anche strategie di silenziamento genico anti-ANGPTL3 quali l'oligonucleotide antisense e small-interfering ribonucleic acid (siRNA) (9).

In epoca COVID-19, merita un breve cenno la maggiore suscettibilità dei pazienti HoFH con pre-esistente ASCVD a sviluppare una malattia severa e ad avere una prognosi poco favorevole in corso di infezione da Sars-Cov-2 (10). Ci sono evidenze per le quali l'ingresso del virus Sars-Cov-2 nelle cellule dell'ospite tramite il recettore ACE2 venga accelerato in presenza di elevati livelli di colesterolemia e di Lp(a). I pazienti affetti da HoFH sono caratterizzati da uno stato infiammatorio sistemico nonostante il trattamento ipolipemizzante che li predispone ad un alto rischio di eventi aterotrombotici durante l'infezione virale (10). Ad ogni modo ad oggi mancano dati epidemiologici sulla severità dell'infezione da Sars-Cov-2 e sulla frequenza di eventi cardiovascolari nei pazienti HoFH durante la pandemia COVID-19. Ciò che resta più importante è che le terapie ipolipemizzanti, includenti anche quelle ospedaliere come la LDL-aferesi, debbano essere incoraggiate ed intensificate al fine di mitigare la disfunzione endoteliale ed il rischio di complicanze cardiovascolari da COVID-19 in questi pazienti ad alto rischio (10).

■ BIBLIOGRAFIA

1. Nohara A, Tada H, Ogura M, Okazaki S, Ono K, Shimano H, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2021; 28.
2. Bertolini S, Calandra S, Arca M, Averna M, Catapano AL, Tarugi P. Italian Study Group of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia in

- Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis*. 2020; 312: 72-78.
3. Zhang R, Xie J, Zhou J, Xu L, Pan Y, Qu Y, et al. Supravalvular aortic stenosis and the risk of premature death among patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2021; 145: 58-63.
 4. Wu Y, Jiang L, Zhang H, Cheng S, Wen W, Xu L. et al. Integrated analysis of microRNA and mRNA expression profiles in homozygous familial hypercholesterolemia patients and validation of atherosclerosis associated critical regulatory network. *Genomics*. 2021; 113: 2572-2582.
 5. Reeskamp LF, Nurmohamed NS, Bom MJ, Planken RN, Driessen RS, van Diemen PA et al. Marked plaque regression in homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021; 327: 13-17.
 6. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Wai Kei Lam C. Role of PCSK9 Inhibitors in Patients with Familial Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021; 36: 279-295.
 7. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P. et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383: 711-720.
 8. Markham A. Evinacumab: first approval. 2021; 81: 1101-1105.
 9. Mohamed F, Botha TC, Raal FJ. Inhibition of angiopoietin-like 3 for the management of severe hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol*. 2021. doi: 10.1097/MOL.0000000000000755. Online ahead of print.
 10. Vuorio A, Raal F, Kaste M, Kovanen PT. Familial hypercholesterolemia and COVID-19: a two-hit scenario for endothelial dysfunction amenable to treatment. *Atherosclerosis*. 2021; 320: 53-60.
 11. Underberg JA, Cannon CP, Larrey D, Makris L, Blom D, Phillips H. Long-term safety and efficacy of lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Five-year data from the Lomitapide Observational Worldwide Evaluation Registry (LOWER). *J Clin Lipidol*. 2020; 14(6): 807-817.