

Lipoproteina (a) nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote

Marta Gazzotti¹, Alberico Luigi Catapano^{2,3}

¹Fondazione SISA, Milano;

²Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP),

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano;

³IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI)

■ INTRODUZIONE

La lipoproteina (a), descritta per la prima volta nel 1963 da Berg, risulta essere strutturalmente simile ad una lipoproteina a bassa densità (LDL), la cui parte proteica, apolipoproteina B, è legata mediante un legame disolfuro alla glicoproteina apolipoproteina(a) [apo(a)] (1, 2). Apo(a) ha un'elevata omologia strutturale con il plasminogeno e contiene una copia del Kringle V, un frammento ad attività proteasica inattivo e 10 sottotipi del Kringle IV del plasminogeno: KIV₁ e KIV₃₋₁₀ in singola copia mentre KIV₂ in copie multiple che possono variare da 1 a più di 40, determinando un'elevata variabilità interindividuale (Figura 1). Il peso molecolare delle isoforme è inversamente correlato alla concentrazione plasmatica di Lp(a) (3-7). Le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) sono per il 75-90% determinate geneticamente e cambiamenti nella dieta e nello stile di vita/attività fisica hanno un impatto minimo sulla sua diminuzione. La maggior parte degli individui caucasici presenta livelli plasmatici di Lp(a) inferiori a 50 mg/dL con una distri-

buzione asimmetrica scodata verso destra, e circa il 20/30% degli individui risulta avere dei livelli maggiori a questo cut-off (7). Negli ultimi decenni evidenze da studi epidemiologici, genetici e di randomizzazione mendeliana hanno confermato come Lp(a) sia un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare sia negli uomini che nelle donne di differenti etnie (9-16). Elevati livelli di Lp(a) risultano infatti associati a malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD), infarto del miocardio, stroke

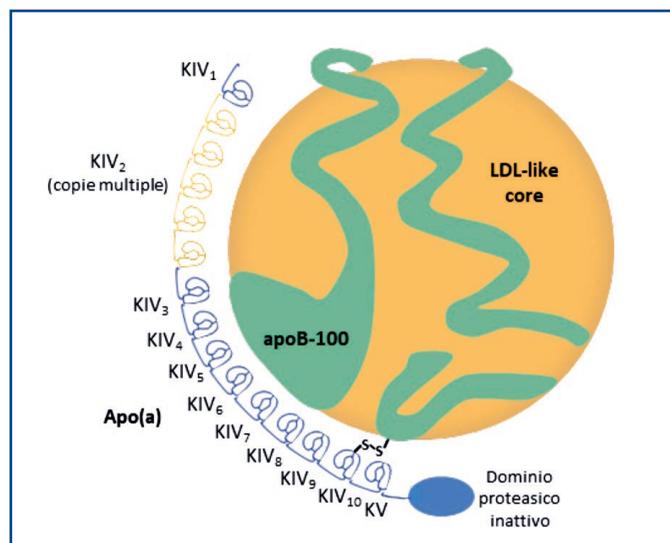


FIGURA 1 • Lipoproteina(a): struttura [Adattata da Tsimikas et al., 2017 (8)].

Autori corrispondenti

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

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

ischemico, malattia periferica (PAD) ma anche a calcificazione e stenosi della valvola aortica (13, 17-20), così come a mortalità cardiovascolare e per tutte le cause; tuttavia i meccanismi fisiopatologici sottostanti devono essere ulteriormente indagati (13, 15, 21). Studi di coorte hanno dimostrato come livelli di Lp(a) maggiori del 95° percentile o comunque superiori da 50 mg/dL incrementano di 2-3 volte il rischio di infarto miocardico e fino a 5 volte nei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare (22, 23).

Le linee guida del 2016 raccomandano di misurare i livelli Lp(a) almeno una volta nella vita, specialmente in caso di eventi cardiovascolari prematuri, eventi ricorrenti nonostante l'ottimale terapia ipolipemizzante, severa ipercolesterolemia, ipercolesterolemia familiare (FH) o presenza di storia familiare di eventi ASCVD prematuri in assenza di altri fattori di rischio tradizionali, assumendo che le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) non siano soggetti a naturali e significativi cambiamenti negli anni poiché principalmente determinati geneticamente (7, 10, 22, 24).

■ LP(a) NEI SOGGETTI HOFH

Sebbene l'ipercolesterolemia familiare e gli elevati livelli di Lp(a) siano entrambi dei disordini ereditabili associati ad un aumentato rischio di ASCVD, presentano delle basi genetiche differenti. La maggior parte dei soggetti con una diagnosi genetica di FH presenta varianti causative nei geni che codificano per il recettore LDL (*LDLR*), apolipoproteina B (*APOB*) e/o mutazioni *gain-of-function* sul gene di PCSK9, mentre la variabilità interindividuale dei livelli plasmatici di Lp(a) è determinata da variazioni genetiche nel gene LPA. Di conseguenza, elevati livelli di Lp(a) risultano essere un fattore di rischio ereditabile che viene trasmesso in modo indipendente da FH e che potrebbe essere utilizzato per un'ulteriore stratificazione del rischio dei soggetti FH da valutare, ad esempio, durante i programmi di screening (25-30). Elevati livelli di Lp(a), infatti, aumenterebbero ulteriormente il rischio di malattia cardiovas-

colare prematura in soggetti già a rischio alto e molto alto per la presenza di FH, richiedendo fin da subito un approccio farmacologico ancora più aggressivo (31, 32). Recentemente, i dati del registro SAFEHEART in Spagna hanno permesso di identificare un'equazione di rischio (SAFEHEART-RE) in cui fossero inclusi tra i parametri anche i livelli di Lp(a), permettendo di predire eventi ASCVD in pazienti FH con una maggior precisione rispetto alle altre equazioni di rischio di malattia cardiovascolare (33).

L'ipercolesterolemia familiare è anche associata a un aumento dei livelli plasmatici di Lp(a) rispetto alla popolazione generale tramite meccanismi non ancora chiariti completamente (31). Inoltre, tra i soggetti affetti da FH, i livelli di Lp(a) tendono ad essere più elevati nella forma omozigote (HoFH) rispetto che nella forma eterozigote (HeFH), e sono indipendenti da variazioni genetiche della apolipoproteina(a) (25, 34).

Le prime osservazioni di maggiori livelli di Lp(a) nei soggetti HoFH erano state ottenute su due soggetti con HoFH (Lp(a) >60 mg/dL) negli anni '80 (35), e successivamente confermate in un gruppo maggiore composto da otto soggetti affetti da HoFH, appartenenti a diverse famiglie, con età compresa tra 8 e 29 anni (3 soggetti di sesso femminile e 5 di sesso maschile). Questi presentavano livelli plasmatici medi di Lp(a) significativamente più elevati di 2,5 volte rispetto ai controlli sani di sesso maschile di età tra 23-54 anni (50±32 mg/dl vs 20,6±5,2 mg/dL, p<0,001). La differenza diventava ancora più marcata escludendo 3 degli HoFH che venivano regolarmente sottoposti ad aferesi (Lp(a) = 60±14,9 mg/dL) (36).

Una coorte più ampia di soggetti HoFH è stata descritta da Kraft et al. e comprendeva un totale di 26 HoFH e 43 rispettivi parenti (genitori, fratelli, e figli) affetti da HeFH, permettendo così un confronto dei livelli di Lp(a) nelle due diverse condizioni di FH. I valori medi e mediani di Lp(a) erano significativamente più elevati negli HoFH rispetto ai HeFH (49,9 mg/dL e 36,6 mg/dL vs 29,9 mg/dL e 14,4 mg/dL) (25). Inoltre, gli stessi

autori negli anni precedenti avevano identificato la presenza di valori mediani maggiori di Lp(a) in 103 soggetti HeFH rispetto a 57 parenti non FH (27,7 mg/dL vs 16,3 mg/dL, $p < 0,001$) (37).

Un trend simile è stato anche confermato in una coorte di 119 soggetti olandesi, appartenenti a 26 differenti famiglie, i cui valori mediani di Lp(a) erano di 47,3 [14,9-111,7] mg/dL nei soggetti HoFH per mutazioni su *LDLR*, 24,4 [5,9-70,6] mg/dL nei soggetti HeFH su *LDLR*, e 19,9 [11,1-41,5] mg/dL nei familiari non affetti, anche dopo aver aggiustato per età, sesso e categorie di KIV₂ [38]. Anche i valori mediani di Lp(a) tra i portatori di una variante causativa su *APOB* in omozigosi [N=2] erano più elevati rispetto ai soggetti con varianti causative in eterozigosi su *APOB* [N=13] (205,5 mg/dL vs 50,3 mg/dL). I soggetti doppi eterozigoti (*LDLR-APOB*) presentavano un valore mediano di Lp(a) uguale a 27,0 [23,5-45,0] mg/dL, senza differire significativamente da quello identificato in soggetti omozigoti su *LDLR* e *APOB* (38). Per quanto riguarda la realtà italiana, negli ultimi anni il Gruppo Italiano per lo Studio dell'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote ha descritto un valore mediano di Lp(a) in più di 80 soggetti omozigoti veri o eterozigoti composti pari a 19,0 [8,0-38,0] mg/dL. Il 38,4% dei soggetti presentava un valore maggiore di 30 mg/dL e il 17,4% > di 50 mg/dL. In dettaglio, il valore mediano risultava essere maggiore tra i soggetti omozigoti veri rispetto agli eterozigoti composti (26,0 vs 13,0 mg/dL, $p=0,02$) e contribuiva alla presenza di un fenotipo più grave tra i soggetti portatori di mutazioni che determinano un'attività recettoriale di *LDLR* nulla rispetto alle mutazioni "recettore difettive" (49,5 vs 14,0 mg/dL, $p=0,0001$) (39). Inoltre, i soggetti con un pregresso evento ASCVD avevano livelli maggiori rispetto a chi non aveva sviluppato un evento (32,0 vs 12,0 mg/dL, $p=0,002$) con una percentuale maggiore di soggetti con valori >50 mg/dL (50% vs 6,3%) a sostegno del ruolo causale di Lp(a) nello sviluppo di ASCVD anche in una coorte di pazienti già ad elevato rischio per la presenza di una con-

dizione di FH. Infine, i soggetti con un valore di Lp(a) nei quartili più alti presentavano una stenosi della valvola aortica più severa o erano già stati sottoposti alla sostituzione della valvola rispetto ai soggetti con valori di Lp(a) inferiori (39).

■ CONCLUSIONE

In conclusione, come riportato anche nel recente *Consensus Statement* dell'*European Atherosclerosis Society*, negli ultimi decenni le evidenze relative all'associazione tra Lp(a) e ASCVD si sono sempre più consolidate, raccomandando la valutazione di lipoproteina (a) nella pratica clinica e stimolando la conduzione di studi clinici per l'identificazione di farmaci in grado di ridurre i livelli. Inoltre, considerando come HoFH sia una patologia che interessa un numero limitato di soggetti, l'implementazione della valutazione e della raccolta dati su Lp(a) anche tramite i registri di patologia nazionali (ad esempio Gruppo Italiano per lo Studio dell'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote LIPIGEN in Italia) ed internazionali (HICC - *HoFH International Clinical Collaborators registry*), risulta cruciale per indagare maggiormente il ruolo di Lp(a) nei soggetti con HoFH e come una condizione di iperLp(a) possa contribuire a peggiorarne il quadro clinico, ed in particolare anche per lo sviluppo di stenosi aortica, e per valutare in futuro i possibili benefici che potrebbero derivare da un approccio farmacologico al momento ancora in fase di studio.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Berg K. A New Serum Type System in Man--the Lp System. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1963; 59: 369-382.
2. Ehnholm C, et al. Purification and quantitation of the human plasma lipoprotein carrying the Lp(a) antigen. *Biochim Biophys Acta*. 1971; 236 (2): 431-439.
3. Marcovina SM, Albers JJ. Lipoprotein (a) measurements for clinical application. *J Lipid Res*. 2016; 57 (4): 526-537.
4. Schmidt K, et al. Structure, function, and genetics of lipoprotein (a). *J Lipid Res*. 2016; 57 (8): 1339-1359.

5. Zenti MG AA, Bonora E. Lipoproteina (a) e aterosclerosi: è tempo di trattare! *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*. 2017; 8 (3): 50-61.
6. Marco-Benedi V, et al. Lipoprotein(a) in hereditary hypercholesterolemia: Influence of the genetic cause, defective gene and type of mutation. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 211-218.
7. Nordestgaard BG, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. 2010; 31(23): 2844-2853.
8. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (6): 692-711.
9. Mehta A, et al. Lipoprotein(a) and ethnicities. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 42-52.
10. Kronenberg F, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022.
11. Smith GD, Ebrahim S. Mendelian randomization: prospects, potentials, and limitations. *Int J Epidemiol*. 2004; 33 (1): 30-42.
12. Clarke R, et al. Genetic variants associated with Lp(a) lipoprotein level and coronary disease. *N Engl J Med*. 2009; 361 (26): 2518-2528.
13. Emerging Risk Factors C, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009; 302 (4): 412-423.
14. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019; 40 (33): 2760-2770.
15. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 7-16.
16. Lamina C. Mendelian Randomization: Principles and its usage in Lp(a) research. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 36-41.
17. Langsted A, Nordestgaard BG, Kamstrup PR. Elevated Lipoprotein(a) and Risk of Ischemic Stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74 (1): 54-66.
18. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Genetic evidence that lipoprotein(a) associates with atherosclerotic stenosis rather than venous thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012; 32 (7): 1732-1741.
19. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (5): 470-477.
20. Kaltoft M, et al. Elevated lipoprotein(a) in mitral and aortic valve calcification and disease: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022; 349: 166-174.
21. Thanassoulis G, et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2013; 368 (6): 503-512.
22. Catapano AL, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016; 37 (39): 2999-3058.
23. Averna M. Ruolo dei Lipidi. Aterosclerosi - Numero Monografico *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi*. 2021; 12 (1).
24. Wilson DP, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 2019; 13 (3): 374-392.
25. Kraft HG, et al. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20 (2): 522-528.
26. Alonso R, et al. Lipoprotein(a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (19): 1982-1989.
27. Chan DC, et al. Elevated lipoprotein(a), hypertension and renal insufficiency as predictors of coronary artery disease in patients with genetically confirmed heterozygous familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol*. 2015; 201: 633-638.
28. Langsted A, et al. High lipoprotein(a) as a possible cause of clinical familial hypercholesterolaemia: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4 (7): 577-587.
29. Alonso R, et al. PCSK9 and lipoprotein (a) levels are two predictors of coronary artery calcification in asymptomatic patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2016; 254: 249-253.
30. Ellis KL, et al. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (9): 1029-1039.
31. Nordestgaard BG, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013; 34 (45): 3478-90a.
32. Cuchel M, 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. *Eur Heart J*. 2014; 35 (32): 2146-2157.
33. Perez de Isla L, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation*. 2017; 135 (22): 2133-2144.
34. Wiklund O, et al. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Lancet*. 1990; 335 (8702): 1360-1363.

35. Luc G, et al. A study of the structural heterogeneity of low-density lipoproteins in two patients homozygous for familial hypercholesterolaemia, one of phenotype E2/2. *Eur J Clin Invest.* 1986; 16 (5): 329-337.
36. Guo HC, et al. Lipoprotein Lp(a) in homozygous familial hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein(a) phenotype. *Atherosclerosis.* 1991; 86 (1): 69-83.
37. Lingenhel A, et al. Concentrations of the atherogenic Lp(a) are elevated in FH. *Eur J Hum Genet.* 1998; 6 (1): 50-60.
38. Sjouke B, et al. Plasma lipoprotein(a) levels in patients with homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2017; 11 (2): 507-514.
39. Bertolini S, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis.* 2020; 312: 72-78.