

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 (HoFH) è un raro disordine genetico del metabolismo lipidico caratterizzato da livelli estremamente elevati di colesterolo LDL (LDL-C) e malattie cardiovascolari aterosclerotiche premature (ASCVD) già a partire dall'infanzia. I centri che si occupano della gestione dei pazienti affetti da HoFH si basano sulla riduzione aggressiva e adeguata dei livelli plasmatici di LDL-C al fine di rallentare lo sviluppo e la progressione verso la ASCVD (1). I pazienti HoFH, essendo ad altissimo rischio di ASCVD, sono regolarmente sottoposti a screening per l'individuazione dell'aterosclerosi subclinica. Per questi soggetti le linee guida raccomandano l'esecuzione di ecocardiografia e di angiografia TC coronarica almeno ogni 5 anni; la misurazione dello spessore intima-media carotideo (cIMT), valutato mediante ecocolordoppler dei tronchi sovraortici, rappresenta un metodo sicuro e non invasivo, utilizzato anche in bambini e adolescenti HoFH ed è considerato un marcatore surrogato di aterosclerosi (2). L'aterosclerosi subclinica in una fase precoce può essere valutata in base agli scores relativi al calcio coronarico e/o aortico (3). In particolare, il calcium score delle arterie coronariche (CAC) aiuta a definire la stratificazione del rischio per ASCVD. La valutazione della

presenza e del possibile sviluppo di ASCVD in soggetti HoFH, che di solito si verifica durante l'adolescenza, può essere ottenuto anche dalla valutazione della rigidità arteriosa attraverso la stiffness brachiale-caviglia (4). Narverud et al. hanno recentemente pubblicato un lavoro riguardante gli aspetti immunologici e infiammatori coinvolti nell'aterosclerosi precoce, dimostrando che il LDL-C svolge un ruolo chiave nel modulare l'espressione di diversi geni immuno-correlati (5). Dati innovativi sul coinvolgimento di questi pathways nell'aterosclerosi precoce possono rappresentare futuri targets terapeutici per la prevenzione della progressione aterosclerotica (5). Negli ultimi decenni, sono stati condotti diversi studi sull'utilità di nuovi biomarcatori cardiovascolari nella stratificazione del rischio cardiovascolare in pazienti pediatriche HoFH. Tuttavia, i risultati non sono generalizzabili in considerazione delle piccole dimensioni del campione analizzato e dal disegno dello studio e non hanno consentito di trarre conclusioni di utilità prognostiche (5). Recentemente sono stati pubblicati dati relativi alla qualità della vita correlata alla salute (HRQL) in pazienti HoFH. Tali dati sono stati ricavati dall'analisi di sei diversi studi, per i quali i pazienti HoFH hanno dimostrato uno score molto basso sui questionari HRQL nell'ambito dei 36 items del "Short-Form Health Survey-36 (SF-36) tra cui funzionalità fisiche, limitazioni delle attività legate allo stato di salute, interazioni sociali, dolore

Autore corrispondente

Antonina Giammanco
E-mail: agiamman@gmail.com

fisico e stato di salute generale rispetto alla popolazione generale (6). Nessuna differenza è stata rilevata per quanto riguarda i domini di salute mentale, benessere emotivo o limitazioni legate a problemi emotivi (6). I pazienti hanno presentato elevati oneri di trattamento legati all'afèresi lipoproteica che hanno compromesso il livello di istruzione e l'occupazione. Tuttavia, pochi pazienti hanno ricevuto supporto psicologico nell'affrontare le loro sfide di trattamento. Nessuno degli studi esaminati ha valutato l'associazione tra HoFH e ansia incidente, depressione o altra psicopatologia (6).

Recentemente sono stati pubblicati i dati raccolti nell'ambito del registro HICC (7) e di quello dell'Atherosclerosis Society FH Studies Collaboration (EAS FHSC), un Registro FH parzialmente finanziato dall'Unione europea (8). Il registro HICC è uno studio di coorte globale unico internazionale su pazienti affetti da HoFH. Entrambe le iniziative mirano a generare dati solidi e su larga scala sull'onere di HoFH in tutto il mondo. Questa prima analisi dell'HICC riguarda dati per 751 individui provenienti da 38 paesi, sia ad alto reddito (n=20) che di paesi non ad alto

reddito (n=18). Nel complesso, la diagnosi ritardata è la norma, di solito nella seconda decade (mediana complessiva 12 anni). Per questo motivo, quasi una persona su 10 aveva già sperimentato un evento coronarico o aveva stenosi della valvola aortica al momento della diagnosi (7). Nonostante siano più giovani alla diagnosi (10 vs 16 anni), i pazienti nei paesi meno ricchi avevano significativamente più alti livelli di LDL-C non trattati rispetto a quelli dei paesi ad alto reddito (15,8 vs 13,5 mmol/L), e di solito un fenotipo più grave (7). L'accesso alla terapia ipolipemizzante raccomandata dalle linee guida rappresenta un fattore importante limitante nel controllo di LDL-C, specialmente tra le regioni meno ricche (dati riportati per 534 pazienti). Mentre nel complesso quasi tutti i pazienti (92%) hanno ricevuto una statina, i pazienti nei paesi non ad alto reddito avevano meno probabilità di ricevere un trattamento aggiuntivo come ezetimibe (54% contro il 72% nei paesi ad alto reddito), raramente un inibitore di PCSK9 (17% contro 26%), e quasi mai lomitapide (2% contro 14%) (9). Mentre l'accesso all'afèresi lipoproteica è stato simile tra i paesi ad alto e non alto reddito (38-40%),

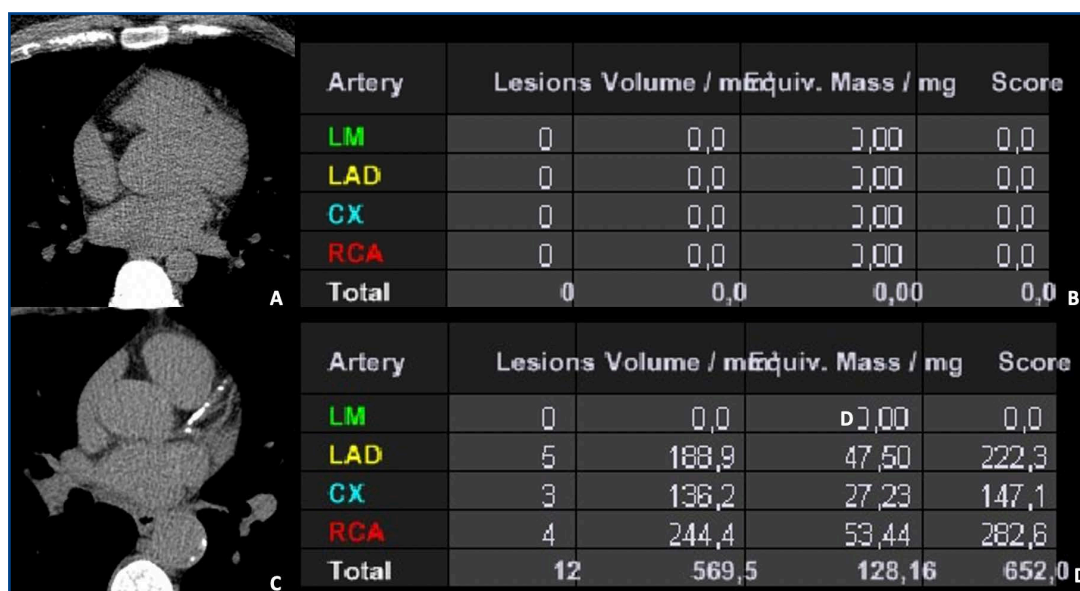


FIGURA 1 • TC Calcium Score di un paziente senza calcificazioni coronariche (A) e Agatston score pari a 0 (B); TC Calcium Score di un paziente con calcificazioni coronariche severe (C) e Agatston score >400 (D).

Immagine ottenute grazie alla collaborazione della Dott.ssa Patrizia Toia* e del Dr. Ludovico La Grutta dell'University of Palermo - Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Radiological Sciences Section, Palermo

l'inizio di tale trattamento è stato ritardato in meno regioni ricche (età media 17,5 contro 13 anni). Nonostante le terapie ipolipemizzanti, tra cui l'afèresi lipoproteica, solo il 12% di pazienti HoFH nella popolazione complessiva dello studio e quasi nessuno (3%) nei paesi non ad alto reddito, ha raggiunto l'obiettivo di LDL-C (9). I dati del registro HICC hanno comunque delle limitazioni legate principalmente alla composizione dei pazienti nel registro. La maggior parte erano di razza caucasica, con una sottorappresentazione di pazienti dall'Asia, dall'Africa e dall'America Latina. Il Sudafrica era il principale recruiter in Africa, con caratteristiche diverse rispetto a molti paesi africani, e ha anche rappresentato una percentuale significativa del numero totale di pazienti (9). La disuguaglianza del trattamento è un problema importante che influenza la salute cardiovascolare. Pazienti in paesi non ad alto reddito hanno meno probabilità di ricevere una terapia ipolipemizzante di combinazione. Non c'è quasi nessun accesso alle nuove terapie ipolipemizzanti. I primi eventi cardiovascolari si verificano circa un decennio prima tra i pazienti dei paesi a reddito non elevato. Sfruttare questi dati dal registro HICC sarà fondamentale per migliorare a livello globale la politica sanitaria e permettere l'accesso al trattamento a tutti i pazienti affetti da HoFH (9).

La gestione dei pazienti HoFH rimane una sfida per l'assistenza sanitaria odierna, ma nuovi modelli aggiunti agli approcci terapeutici disponibili danno motivo di ottimismo. La riduzione dell'elevata morbilità e della mortalità nei pazienti HoFH sono fortemente legati al successo della riduzione del colesterolo LDL (10). Per raggiungere i goals di LDL-C contemplati dalle Linee guida internazionali, i pazienti HoFH richiedono quasi universalmente molteplici approcci terapeutici, spesso in associazione all'afèresi lipoproteica. Le statine in combinazione con ezetimibe rimangono il trattamento di prima linea in questa popolazione e devono essere intrapresi al momento della diagnosi, fin dalla prima infanzia (2). Tuttavia, la terapia di combinazione da sola di solito non è suf-

ficiente a determinare un'adeguata riduzione del LDL-C, pertanto devono essere considerate opzioni terapeutiche aggiuntive. Gli inibitori di PCSK9 si sono dimostrati efficaci e sicuri in molti pazienti HoFH nei Paesi in cui sono disponibili. Altre opzioni terapeutiche prevedono l'afèresi lipoproteica, la lomitapide e l'evinacumab; la scelta del trattamento dipende in larga misura dalla disponibilità della terapia e dalla preferenza del paziente. Evinacumab, un inibitore di ANGPTL3 è stato recentemente approvato in Europa e negli Stati Uniti e ha mostrato un buon profilo di efficacia e sicurezza nella riduzione di LDL-C (10). Infine, studi preclinici in corso di valutazione relativi al trasferimento e all'editing genico (trasferimento genico mediato da virus adeno-associato e editing del genoma basato su CRISPR, rispettivamente) sembrano promettenti di fronte al futuro panorama del trattamento dei pazienti HoFH. Considerate le disparità nel trattamento e negli esiti della patologia a livello globale, sarà importante garantire che questi nuovi approcci terapeutici siano accessibili a tutti i pazienti HoFH (10). Recentemente Kramer et al. hanno condotto una revisione sistematica della letteratura e una metanalisi che ha incluso 94 studi per determinare la prevalenza e l'età di esordio dei principali eventi cardiovascolari tra i pazienti HoFH (11). La mancanza di dati relativi al raggiungimento dei goals terapeutici non ha consentito però un'analisi appropriata. Dal 1990, l'età media di insorgenza dell'infarto miocardico è aumentata da 16 anni a 27 anni, e la mortalità cardiovascolare (CV), è aumentata da 20 a 31 anni. Mentre queste tendenze stanno progredendo nella giusta direzione, c'è ancora chiaramente un urgente bisogno di migliorare gli outcomes per questi pazienti, soprattutto perché la prevalenza complessiva di infarto miocardico (1/7 individui con HoFH) non si è modificato nel tempo (11). Questi dati sono di fondamentale importanza per vedere se sarà possibile osservare ulteriori progressi con i nuovi farmaci dell'era "statin plus". Kramer et al. concludono che MI e altri eventi CV sono comuni nei pazienti

HoFH. Tuttavia, considerando i dati molto limitati, risulta necessaria una collaborazione internazionale urgente grazie allo sviluppo di registri internazionali; l'utilizzo delle statine e dell'afèresi lipoproteica è stato associato al "ritardo dell'inevitabile" (cioè alla morte per infarto miocardico o CV) piuttosto che ad una riduzione della prevalenza delle malattie aterosclerotiche (11). Inoltre, le terapie sono sicuramente sottoutilizzate e adesso che abbiamo a disposizione dei farmaci ipolipemizzanti abbastanza efficaci e sicuri, è essenziale che tali trattamenti possano essere disponibili in uguale misura a tutti i pazienti HoFH a livello globale (11).

■ BIBLIOGRAFIA

1. Bajaj A, Cuchel M. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29: 000-000. <http://doi.org/10.5551/jat.RV17065>
2. Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Biomedicines.* 2022; 10: 1043. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051043>
3. Okada H, Tada H, Hayashi K, Kawashima H, Takata T, Sakata K, MA. Aortic Root Calcification Score as an Independent Factor for Predicting Major Adverse Cardiac Events in Familial Hypercholesterolemia. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018; 25: 634-642.
4. Tada H, Kawashiri M, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Yamagishi M. Assessment of arterial stiffness in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2018; 12: 397-402. e2
5. Narverud I, Christensen JJ, Bakke SS, Ulven SM, Rundblad A, Aukrust P, et al. Profiling of immune-related gene expression in children with familial hypercholesterolaemia. *J. Intern. Med.* 2020; 287: 310-321.
6. Allothman L, Belanger AM, Ruel I, Hales L, Genest J, Akioyamen LE. Health-related quality of life in homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol.* 2022; 16 (1): 52-65. doi: 10.1016/j.jacl.2021.11.014.
7. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet.* [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8).
8. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC), *Lancet.* 2021; 398: 1713-1725.
9. Stock JK. Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaboration (HICC) registry: Levelling up access to treatment urgently needed. *Atherosclerosis.* 2022; 346: 84-85.
10. Archana Bajaj and Marina Cuchel. Advancements in the Treatment of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2022; 29: 000-000. <http://doi.org/10.5551/jat.RV17065>.
11. Kramer AI, Akioyamen LE, Lee S, Belanger A, Ruel I, Hales L, Genest J, Brunham LR. Major adverse cardiovascular events in homozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev. Cardiol.* 2022; 29: 817-828.