

# Cronaca dell'evento HoFH 2 days

Maurizio Averna

*Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE), Università degli Studi di Palermo*

Circa 200.000 persone in Italia convivono con livelli elevati o elevatissimi di colesterolo LDL, non a causa di un'alimentazione disordinata e ricca di grassi, ma perché affette da Ipercolesterolemia Familiare (FH), malattia genetica caratterizzata dall'incapacità dell'organismo di eliminare efficacemente dal sangue il colesterolo LDL (LDL-C). Due le varianti della malattia, quella eterozigote (HeFH) molto più diffusa, e quella omozigote (HoFH), classificata tra le malattie rare, con una prevalenza di circa 1 caso su 300-400.000 persone.

A Milano (17 e 18 maggio 2023), circa 60 Specialisti italiani coinvolti nella gestione dell'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoFH) si sono ritrovati in un evento di due giorni dal titolo "**HoFH2Days**" ed hanno fatto il punto su questa patologia genetica spesso sotto-diagnosticata e, quindi, sotto-trattata ma dalle conseguenze gravissime sull'aspettativa di vita dei pazienti che ne sono affetti. *L'Ipercolesterolemia Familiare Omozigote è associata a un difetto a carico dei geni che regolano il recettore per le LDL, che non è sintetizzato correttamente, oppure manca del tutto*" afferma **Alberico L. Catapano**, Professore Ordinario di Farmacologia presso il Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari dell'Università degli Studi di

Milano, attuale presidente della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) e past-president della European Atherosclerosis Society (EAS). *"Nei pazienti con FH, le LDL non seguono la via metabolica regolare: si accumulano in circolo e i danni maggiori sono a carico della parete delle arterie, dove si formano già nell'infanzia placche aterosclerotiche con conseguenze cardiovascolari precoci"*.

L'Ipercolesterolemia Familiare è una delle cause della malattia coronarica precoce soprattutto nella sua forma omozigote, dove già alla nascita i livelli di LDL-C sono elevati in modo abnorme, >400 mg/dl sino a raggiungere a valori di 1.000 mg/dl. Nella forma eterozigote, i livelli di LDL-C sono inferiori, tra 160 e 500 mg/dl.

*"È difficile stimare la prevalenza dell'ipercolesterolemia familiare a livello mondiale, ma quello che sappiamo da un campionamento effettuato in diverse nazioni è che per la forma omozigote dovrebbe essere vicina a un caso su 300-500 mila individui"*, afferma **Maurizio Averna**, Professore Ordinario di Medicina Interna dell'Università degli Studi di Palermo.

Bisogna considerare, inoltre, che non esiste solo la forma omozigote pura, con due alleli mutati nello stesso gene, ma una serie di diverse combinazioni negli alleli dei quattro geni coinvolti nella patologia: *LDLR* (il più frequente), *APOB*, *PCSK9* e *LDLRAP1*. I pazienti sono omozigoti, con la stessa mutazione in entrambi gli alleli dello stesso gene, o

*Autore corrispondente*

Maurizio Averna  
E-mail: maurizio.averna@unipa.it

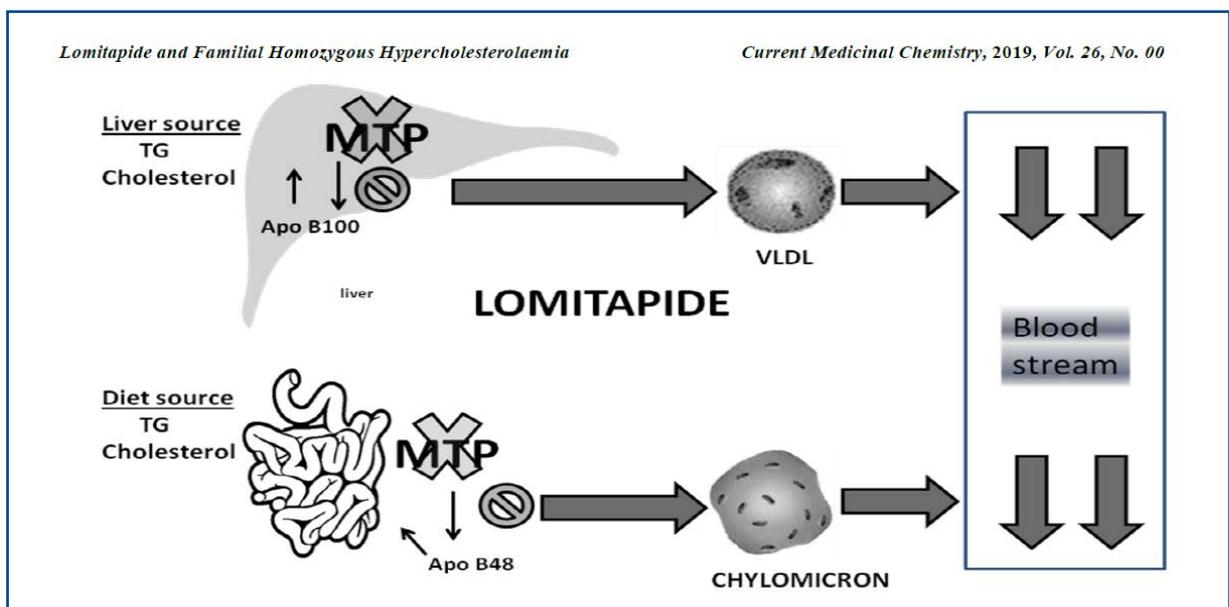
più comunemente eterozigoti composti, con diverse mutazioni in ogni allele dello stesso gene, o doppi eterozigoti, con mutazioni in due geni diversi che influenzano la funzione del recettore LDL. “Sebbene la HoFH sia una malattia rara, se non trattata correttamente, può essere letale per la precoce manifestazione di eventi cardiovascolari entro i 20 anni di età. La diagnosi precoce della HoFH e l’inizio tempestivo della dieta e della terapia ipocolesterolemizzante sono critici” afferma **Rossella Marcucci**, Professore Ordinario di Medicina Interna dell’Università degli Studi di Firenze. “La diagnosi di FH omozigote può essere effettuata sulla base di criteri genetici o clinici. Il test genetico può infatti fornire una diagnosi definitiva ma se non disponibile, livelli di LDL-C marcatamente elevati quali una concentrazione plasmatica di LDL-C non trattato  $>400$  mg/dL o trattato  $\geq 300$  mg/dL e xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni, o livelli elevati non in trattamento di LDL in linea con quelli di un FH eterozigote in entrambi i genitori, sono indicativi di HoFH. I pazienti con sospetto di HoFH devono essere tempestivamente inviati a centri specializzati per una valutazione della malattia cardiovascolare globale e per la gestione clinica”.

“Indipendentemente dal difetto genetico, la

gravità del fenotipo FH omozigote dipende dall’attività residua del recettore LDL” chiarisce **Alberto Zambon**, Professore Associato di Medicina Interna dell’Università degli Studi di Padova. La terapia ipocolesterolemizzante (con statine, ezetimibe e resine) è poco efficace in chi soffre di HoFH. “La aferesi lipoproteica ovvero la rimozione selettiva dal plasma o dal sangue intero delle LDL, ha rappresentato per anni l’unica terapia valida per questi pazienti, ma oggi abbiamo a disposizione strategie terapeutiche in grado di modificarne la storia naturale”.

L’aferesi inoltre non è un procedimento semplice: anche se molto sicuro risulta invasivo, costoso e “time-consuming” per il paziente che deve recarsi in ospedale per sottoporsi a questo trattamento che inoltre non è sempre disponibile.

Sul versante farmacologico, infatti, la ricerca non si è mai fermata: nel mese di luglio del 2013, l’EMA ha approvato la lomitapide per uso orale, per i pazienti adulti affetti da HoFH. “La lomitapide inibisce selettivamente la MTP (Microsomal Transfer Protein), una proteina fondamentale per l’assemblaggio e la secrezione delle lipoproteine contenenti ApoB, riducendo conseguentemente la liberazione di lipoproteine aterogene da fegato e intestino con un effetto costante e ge-

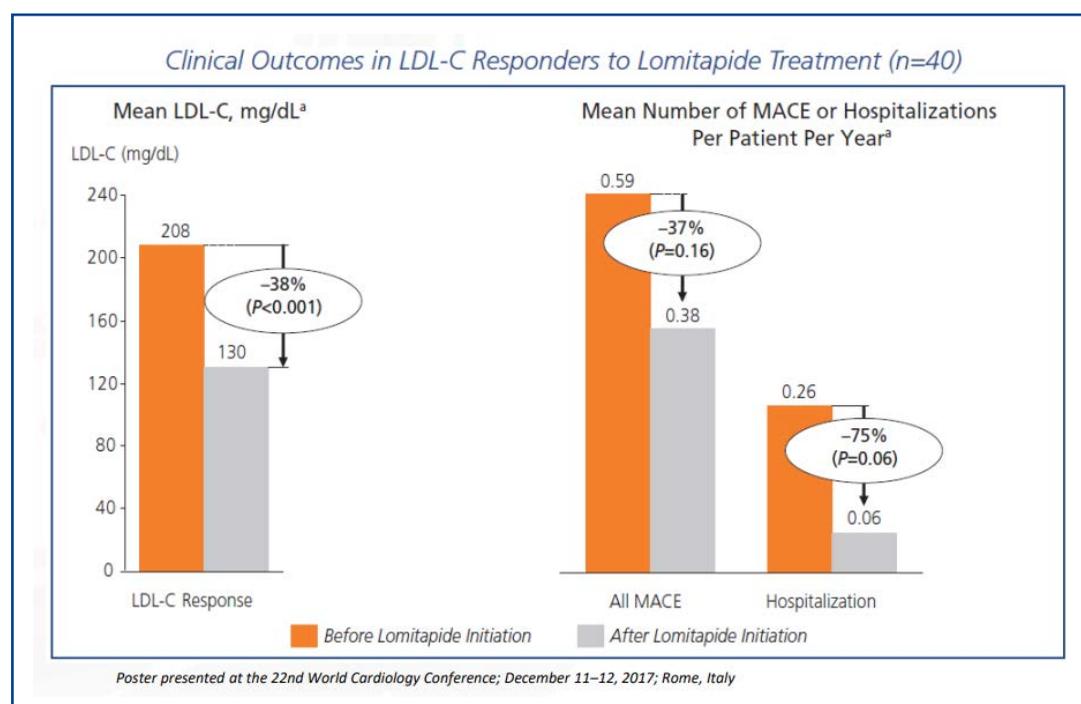


neralmente ben tollerato”, afferma **Cesare Sirtori**, Professore Emerito di Farmacologia dell’Università degli Studi di Milano e Presidente Onorario SINut.

Il trattamento della HoFH è complesso e richiede una terapia combinata ed un regolare follow-up. “*Comorbidità metaboliche associate possono rendere ancora più complessa la gestione del paziente HoFH. A questo proposito, la lomitapide può essere utilizzata anche nel paziente HoFH in aggiunta ad un percorso dietetico-comportamentale personalizzato*”, afferma **Fabio Nascimbeni**, Specialista in Medicina Interna presso l’U.O. di Medicina ad Indirizzo Metabolico-Nutrizionistico dell’A.O.U. di Modena e Ricercatore presso l’Università di Modena e Reggio Emilia, “*risultando così un’importante opzione terapeutica anche per i pazienti più complessi e fragili*”. Nel follow-up è di fondamentale importanza il continuo e regolare monitoraggio degli indici di epatocitolisi e di progressione dell’epatopatia steatosica.

Da un punto di vista cardiovascolare, **Marcello Arca**, Professore Ordinario di Medicina Interna dell’Università degli Studi Sapienza di Roma e Direttore del Dipartimento di Me-

dicina Traslazionale e di Precisione del Policlinico Umberto I di Roma, ha illustrato come l’esposizione a livelli plasmatici marcatamente elevati di LDL-C dalla nascita, sia alla base delle complicanze cardiovascolari tipiche della FH omozigote. La gravità e l’età di insorgenza dell’ipercolesterolemia sono direttamente associati con la deposizione di colesterolo a livello vascolare ed extra-vascolare nei pazienti HoFH, rinforzando così il concetto che i livelli assoluti di LDL-C influenzano la gravità del fenotipo cardiovascolare. Negli FH omozigoti diagnosticati clinicamente, i primi eventi cardiovascolari importanti spesso si verificano durante l’adolescenza anche se sono stati segnalati casi di eventi quali infarto miocardico e morte già nella prima infanzia. “*I pazienti FH omozigoti non trattati senza attività recettoriale residua, raramente sopravvivono oltre i vent’anni*” afferma **Marcello Arca**, mostrando anche i risultati di un’analisi modellistica sulla sopravvivenza mediana con i trattamenti attuali vs lomitapide. “*I fattori che hanno impattato sul beneficio in termini di sopravvivenza in questa analisi sono stati, l’inizio della terapia con lomitapide all’età di 18*



*anni e la riduzione dei livelli di LDL-C di almeno 130 mg/dl rispetto al basale, con un aumento medio di aspettativa di vita di 11,2 anni ed un ritardo del tempo al primo evento cardiovascolare di 5,7 anni, rispetto ai trattamenti attuali diversi dalla lomitapide”.*

Tutti i Clinici si sono mostrati concordi nell’affermare che la terapia ipocolesterolemizzante venga iniziata il prima possibile, sulla base di evidenze che mostrano come il trattamento precoce può ritardare l’insorgenza di malattie cardiovascolari clinicamente evidenti, nello specifico tramite la stabilizzazione e/o la regressione dello spessore dell’intima carotidea quale marcatore del rischio di malattia cardiovascolare. In conformità alle consensus europee, gli obiettivi di LDL-C nella HoFH sono <115 mg/dL nei bambini, <70 mg/dL negli adulti in prevenzione primaria o <55 mg/dl negli adulti con malattia cardiovascolare clinicamente manifesta. I dati sperimentali e di real-world, inoltre, sostengono l’importante effetto anti-aterogeno di lomitapide, una compliance al trattamento elevata dimostrata dallo studio LOWER in cui ad 1 anno di follow-up il 90% dei pazienti è ancora aderente al trattamento.

Ma quali sono le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per i pazienti omozigoti? *“La terapia convenzionale, a base di statine ed ezetimibe, ha un’efficacia modesta: è infatti in grado di ridurre solo del 20-25% circa i livelli della colesterolemia LDL. Così, spesso si ricorre all’aferesi lipoproteica, un metodo simile alla dialisi con il quale si ottiene la rimozione meccanica del colesterolo LDL”* spiega **Laura D’Erasmus**, Specialista in Medicina Interna presso il Policlinico Umberto I di Roma e ricercatrice presso l’Università degli Studi Sapienza di Roma. *“Questa tecnica è molto efficace ma ha qualche difetto: il colesterolo, dopo la terapia, spesso risale ai livelli precedenti la seduta. In secondo luogo, è molto impegnativa: dura dalle due alle quattro ore, dev’essere effettuata una volta alla settimana o ogni 15 giorni a seconda dei casi, e richiede quindi drastici cambiamenti di vita. Infine, i centri che la praticano devono avere una grande esperienza e non sono mol-*

*to numerosi”.* Quando è stata approvata la lomitapide è stata una rivoluzione: *“ancora oggi il farmaco continua a dimostrarsi estremamente efficace, in aggiunta a statine ed ezetimibe e in qualche caso in aggiunta all’aferesi lipoproteica, oltre ad essere maneggevole, trattandosi di una terapia orale quotidiana, facile da assumere, con dosaggio da 5 a 60 mg e dagli effetti indesiderati gestibili”.* Con lomitapide si può raggiungere il 50-60%, con punte fino al 70% di riduzione dei livelli di LDL-C. La lomitapide è efficace anche in pazienti con totale assenza del recettore LDL, a differenza degli altri inibitori quali l’evolcumab, che per funzionare, ha bisogno che la mutazione genetica sia associata ad un’attività recettoriale residua.

Durante l’incontro si è anche discusso dei possibili effetti collaterali di un trattamento con lomitapide, conseguenze legate al suo meccanismo d’azione e che si manifestano prevalentemente a livello gastrointestinale. Nello studio registrativo di fase III, circa il 50% dei pazienti ha manifestato almeno un effetto collaterale gastrointestinale lieve-moderato, gestito tramite la sospensione momentanea o la riduzione di dosaggio del farmaco. *“Anche nella nostra pratica clinica ospedaliera notiamo degli effetti collaterali gastrointestinali che tuttavia si manifestano soprattutto all’inizio del trattamento e si riducono nel tempo man mano che i pazienti si stabilizzano con la dose massima tollerata ed efficace”* afferma **Patrizia Suppressa**, Responsabile dell’U.O.S. Centro Sovraziendale Malattie presso l’Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari. *“Prestare attenzione alle prime fasi di trattamento ed educare il paziente ad un corretto approccio dietetico a basso tenore di grassi (<20% dell’energia fornita dagli alimenti) è molto importante per far sì che siano preservate l’efficacia del trattamento e la continuità terapeutica”.* **Gabriella Iannuzzo**, Dirigente Medico presso il Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgica dell’Università degli Studi di Napoli Federico II, ha aggiunto che *“anche per quanto riguarda la sicurezza epatica, l’incremento di grasso epatico rilevato nello studio*

*registrativo avviene nelle prime settimane di trattamento con un aumento medio tra l'1 e l'8% (settimana 26) stabilizzandosi successivamente, senza ulteriori incrementi".*

Dobbiamo comunque considerare che *"la frequenza degli effetti collaterali gastrointestinali nei registri di Real world sembra essere molto inferiore a quello riportato nello studio di Fase 3"* conferma **Arturo Cesaro**, Docente di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare presso il Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali dell'Università della Campania "L. Vanvitelli". *"Questa differenza può essere correlata al fatto che nella Real World i pazienti sono stati esposti a dosi più basse di lomitapide con una migliore aderenza ad una dieta povera di grassi, favorendo così conseguentemente una maggiore tollerabilità al trattamento."* Il follow-up dei pazienti in trattamento arriva a 9 anni, un periodo sufficientemente lungo per consentire di caratterizzare e confermare il profilo di efficacia e sicurezza della lomitapide.

Durante l'incontro sono state attenzionate anche le forme più rare di HoFH legate alle mutazioni del gene LDLRAP1. Più di 10 mutazioni in questo gene sono state identificate essere la causa di una forma di ipercolesterolemia familiare autosomico-recessiva (ARH), il cui fenotipo clinico somiglia a quello osservato nell'HoFH con difetto del recettore. L'ARH è un rarissimo disturbo monogenico del metabolismo dei lipidi con una prevalenza di un caso su 1.000.000, tuttavia non così raro in territori con elevato tasso di consanguineità quali la Sardegna (~1:143) e la Sicilia (~1:2500). *"La ARH è caratterizzata da livelli LDL-C significativamente elevati e da una malattia cardiovascolare aterosclerotica precoce"* ha spiegato **Angelo Baldassare Cefalù**, Professore Ordinario dell'Università di Palermo. Il gene LDLRAP1 mutato produce una forma non funzionale della rispettiva proteina; senza la proteina LDLRAP 1, i recettori per le LDL sono in grado di legarsi alle LDL ma non sono in grado di entrare per endocitosi nella cellula epatica per la loro degradazione. Senza questo meccanismo, le LDL in circolo non possono essere rimosse e

si accumulano. *"La ARH si è dimostrata scarsamente responsiva alle terapie di riduzione delle LDL quali statine, ezetimibe e PCSK9i. Pertanto, molti pazienti affetti da ARH devono essere sottoposti ad aferesi lipoproteica. Sebbene la lomitapide non sia stata studiata nella ARH, è dimostrato che in questi pazienti la sua aggiunta alle terapie convenzionali per la riduzione dei livelli di LDL-C per circa 1,3 anni, ha determinato una riduzione dell'88,3% rispetto al 70,6% ottenuto con la combinazione di aferesi lipoproteica e farmaci convenzionali per la riduzione dei livelli di LDL-C."*

Date le complicanze cardiovascolari associate alla HoFH, la riduzione dell'impatto di elevati livelli di LDL-C è un fattore critico. In tutti i pazienti con HoFH dovrebbe essere incoraggiata una dieta a basso contenuto di grassi saturi, basso contenuto di colesterolo e tutti i pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad essere fisicamente attivi. A tal proposito l'incontro ha rappresentato l'opportunità per **Silvia Toni**, Dietista esperta di Educazione Alimentare, di illustrare My-Lipids APP, un'applicazione che aiuta gli utenti a verificare il proprio apporto lipidico, e di semplificare il conteggio dei grassi assunti, al fine di avere una visione complessiva degli alimenti introdotti e della loro distribuzione nell'arco della giornata. L'obiettivo principale di questa applicazione, in affiancamento al counseling dietologico ed in aggiunta alle terapie, è quello di insegnare ai pazienti come raggiungere l'armonia con il cibo ed il proprio corpo, rendendoli autonomi dal punto di vista alimentare e supportandone nel tempo l'aderenza alla dieta. Le funzioni di My-Lipids APP, attraverso la compilazione di un diario alimentare e terapeutico giornaliero, costituiscono inoltre un valido supporto per il clinico nelle scelte terapeutiche, avendo a disposizione un report puntuale delle abitudini alimentari del paziente e permettendone il follow-up dietetico da remoto.

Concludendo, il trattamento della HoFH sarà quindi sempre più personalizzato, un importante passo avanti per la comunità mondiale delle persone affette da HoFH e per le asso-

ciazioni dei pazienti quali **GIP-FH e AIDE** presenti all'incontro e rappresentate dai **Presidenti Marta Saverino e Ugo Giani**. L'attenzione di queste organizzazioni è volta a rilevare i progressi e le difficoltà nell'accesso ai farmaci nei Paesi di tutto il mondo, nei quali si riscontrano ancora enormi differenze, nonché ad aumentare la consapevolezza e la conoscenza della HoFH. “*Sicuramente in questi anni c'è stata un'importante opera di sensibilizzazione, unita al contributo del Progetto LIPIGEN della SISA*” concludono **Fabio Fimiani**, Ricercatore presso il Centro di Coordinamento Malattie Rare Regione Campania (CCMR) dell'Azienda Ospedaliera Monaldi Cotugno Cto, e **Maria Grazia Zenti**, Specialista in Endocrinologia e Responsabile della Struttura di Diabetologia e Malattie Metaboliche presso l'Ospedale Pederzoli di

Peschiera del Garda (VR). “*LIPIGEN è un network di esperti presenti in più di 50 Centri su tutto il territorio nazionale, ai quali si può rivolgere chiunque abbia il dubbio di avere un'ipercolesterolemia di origine genetica. Anche grazie a LIPIGEN, oggi la capacità di diagnosi e trattamento dei pazienti FH eterozigoti ed omozigoti in Italia sta progressivamente migliorando*”.

La speranza che resta, concludendo, è che queste strategie diagnostico-terapeutiche possano in ultima analisi tradursi in un migliore risultato clinico in termini di qualità di vita ed aspettative di sopravvivenza per i pazienti affetti da questa grave malattia genetica rara e che possano esserci sempre più occasioni scientifiche di confronto tra i Clinici ed i Ricercatori impegnati in questa area medica.