

# 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 una rara malattia genetica ereditaria a trasmissione autosomica co-dominante che colpisce allo stesso modo entrambi i sessi, caratterizzata da livelli marcatamente elevati di colesterolo LDL (LDL-C) fin dalla nascita, da inadeguata risposta alle terapie farmacologiche convenzionali e da una malattia cardiovascolare aterosclerotica accelerata, spesso con conseguente morte in età precoce (1). La HoFH è la forma più severa di ipercolesterolemia familiare e, rispetto a stime fatte in precedenza, la prevalenza della malattia risulta più elevata, variando da 1:160 000 a 1:300 000 (1). Purtroppo, ad oggi, tale patologia viene molto spesso diagnosticata tardivamente e pertanto è sottotrattata (1). Se non trattati tempestivamente ed adeguatamente, i pazienti con HoFH sviluppano una rapida vasculopatia aterosclerotica e una severa coronaropatia con outcomes estremamente sfavorevoli e limitanti l'aspettativa di vita (2). Infatti, la morte sopraggiunge ad un'età media di 18 anni, ma sono stati descritti decessi anche prima dei 5 anni. Queste morti premature pongono l'accento su quanto siano importanti la diagnosi precoce della malattia e l'avvio tempestivo della terapia, al fine di prevenire e/o ritardare le complicanze cardiovascolari conseguenti all'esposizione

agli elevati livelli di LDL-C (2). Considerando che la HoFH è una patologia rara e poco riconosciuta nell'attività clinica routinaria, la possibilità di disporre di indicazioni pratiche che aiutino ad identificare i pazienti con HoFH o ad indurre il sospetto di HoFH diventa particolarmente strategica per avviare tempestivamente una terapia ipolipemizzante. A tal proposito, recentemente sono stati proposti tre semplici algoritmi utili ad identificare i casi che richiedono una valutazione clinica accurata e specializzata per il sospetto di HoFH. I casi con sospetta HoFH, infatti, una volta identificati, dovrebbero essere indirizzati a centri di terzo livello particolarmente specializzati nella gestione di questi pazienti per garantire loro la migliore prognosi in termini di morbilità e mortalità (2). Allo stato attuale, sia le terapie consolidate che quelle innovative offrono buone opportunità per i pazienti HoFH, ma l'iniquità nella disponibilità di trattamento determina risultati terapeutici non ottimali nei paesi meno ricchi, così come suggerito dai dati del registro HICC (3). La gestione terapeutica dei pazienti con HoFH include oltre alla modificazione dello stile di vita associato ai farmaci ipolipemizzanti convenzionali, quali statine, ezetimibe, fibrati, resine sequestranti gli acidi biliari, anche i farmaci innovativi come la lomitapide, gli inibitori della PCSK9 ad alto dosaggio e gli inibitori di ANGPTL3 (2). Ove disponibile, l'aferesi lipoproteica è un importante trattamento aggiuntivo per la HoFH, sebbene presenti alcuni limiti perché più invasivo, co-

*Autore corrispondente*

Antonina Giammanco  
E-mail: [agiamman@gmail.com](mailto:agiamman@gmail.com)

stoso ed impattante sulla qualità di vita. A tal proposito, l'aggiunta di lomitapide alle terapie ipolipemizzanti convenzionali ha permesso l'interruzione della LDL-afèresi nell'80% dei casi. In casi estremi, nei pazienti che non rispondono in modo adeguato alle terapie è inoltre prospettabile il trapianto di fegato. Il Consensus Panel dell'EAS 2023 raccomanda che la terapia ipolipemizzante sia avviata il prima possibile: le evidenze dimostrano infatti che il trattamento ipolipemizzante ritarda l'insorgenza di una malattia cardiovascolare aterosclerotica e riduce la mortalità prolungando significativamente la spettanza di vita (1). La diagnosi precoce di HoFH è essenziale, ma in pratica è tardiva, come dimostrato dal registro HICC. La mancanza di consapevolezza sulla HoFH e la scarsa implementazione delle linee guida sono limiti importanti. Le attuali linee guida raccomandano lo screening nei bambini di età  $\leq 2$  anni se c'è una storia familiare positiva per malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) prematura o ipercolesterolemia e sarebbe auspicabile eseguire uno screening universale dell'assetto lipidico in età variabile da 5 a 11 anni (1, 4). Queste linee guida sono scarsamente seguite, sottolineando la necessità di migliorarne l'implementazione (1, 4). Questo panel di esperti raccomanda vivamente:

- 1) lo screening per HoFH ogni volta che vi è un sospetto clinico e/o con ASCVD precoce;
  - 2) l'espansione di linee guida pediatriche per includere lo screening lipidico neonatale quando entrambi i genitori sono noti per avere HeFH o ipercolesterolemia senza una diagnosi confermata di HeFH, o in aree geografiche con un forte effetto fondatore;
  - 3) la creazione di programmi nazionali di screening nei Paesi in cui questi mancano.
- Questo panel di esperti inoltre sta collaborando con le associazioni mondiali dei pazienti FH in tutto il mondo al fine di richiedere lo screening universale pediatrico FH, tenendo conto di condizioni, esigenze e risorse specifiche dei singoli paesi, al fine di migliorare l'identificazione di FH, inclusa la HoFH (1).

In linea con quanto già detto sono anche gli indirizzi suggeriti dalla Società Internazionale dell'Aterosclerosi (6), recentemente pubblicati, che mirano a fornire raccomandazioni complete per garantire la migliore assistenza clinica per il maggior numero di soggetti HoFH. Tra le strategie proposte vi è quella di adattare e integrare modelli di assistenza a livello locale, regionale e nazionale; sviluppare centri di riferimento di competenza; integrare i medici di medicina generale con team multidisciplinari; formare e accreditare gli operatori sanitari nelle competenze essenziali; promuovere partnership accademiche e garantire finanziamenti sostenibili; stabilire una campagna nazionale di sensibilizzazione sull'ipercolesterolemia; sostenere le associazioni dei pazienti; ed infine, sviluppare sistemi sanitari integrati, politiche sanitarie e registri per migliorare l'assistenza (6). Dati provenienti dal Registro CASCADE FH (7) confermano che la HoFH sia un disordine grave con una presentazione molto più variabile di quanto si credesse in passato (7). I dati suggeriscono anche che negli individui con LDL-C più alto e un fenotipo clinico più grave la HoFH può essere probabilmente diagnosticata più precocemente nella vita, ma nella maggior parte dei casi diversi soggetti affetti da HoFH non vengono diagnosticati precocemente e pertanto viene preclusa la possibilità di intervenire farmacologicamente prima che si sviluppi l'ASCVD. Tuttavia, anche i soggetti HoFH che vengono diagnosticati spesso non riescono a raggiungere livelli ottimali di LDL-C nonostante le terapie ipolipemizzanti di combinazione. Così, la disponibilità di nuove e più efficaci strategie terapeutiche recentemente approvate per ridurre i livelli di colesterolo LDL permettono il raggiungimento dei goals suggeriti dalle linee guida per questa categoria di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, attenuando il rischio di ASCVD. Inoltre, i dati del Family Heart Database (7) evidenziano il fatto che la maggior parte degli individui con profili lipidici coerenti con HoFH rimane gravemente sottotrattato e che solo il 26% di questi pazienti ha una diagnosi di FH. Pertanto una

maggior consapevolezza di questa condizione insieme ad un programma di screening pediatrico universale per FH, come raccomandato dall'American Academy of Pediatrics e National Heart, Lung and Blood Institute, così come la creazione di un forte sistema nazionale di riferimento, è cruciale per l'identificazione e il trattamento tempestivi di tutti i pazienti con HoFH. In questo contesto, prendere in considerazione lo screening neonatale potrebbe consentire l'identificazione non solo dei bambini con HoFH ma anche dei loro genitori, che possono non essere a conoscenza del proprio status di FH eterozigote. Un aspetto non meno importante è l'attività di counselling genetico nelle famiglie con tratti caratteristici di ipercolesterolemia. Infatti quando entrambi i genitori hanno FH eterozigoti, c'è una probabilità del 25% che concepiscano un bambino con HoFH. A tal proposito Tromp, et al. (8) hanno descritto la loro esperienza clinica con due di queste potenziali coppie di genitori a rischio di HoFH, che sono stati valutati nella fase del concepimento e per quanto riguarda i test prenatali per HoFH. Questi casi riportati hanno mostrato come, nell'ambito di una consulenza con un genetista molecolare e un cardiologo pediatrico, i genitori possano essere informati sulla prognosi e sulle prospettive di trattamento della HoFH in base alle varianti FH di cui si è portatori, al fine di facilitare le decisioni delle coppie a rischio. In questo studio (8) è stato descritto come la consulenza genetica e il processo decisionale condiviso informato abbia portato a decisioni diverse in due coppie a rischio di avere un figlio con HoFH. Lo scopo di tale report è stato quello di fornire una guida pratica ai medici e una consulenza alle coppie a rischio alla luce dei dati disponibili in letteratura sulla consulenza preconcezionale per HoFH, sulle opzioni terapeutiche previste nella HoFH in base alle varianti FH dei genitori, sulla diagnosi precoce e sulla terapia ipolipemizzante durante la gravidanza (8). In base a quanto suggerito dalle linee guida sulla HoFH recentemente pubblicate (1), per le donne HoFH in età fertile, è essenziale counselling e contraccezio-

ne adeguata per prevenire gravidanze impreviste grazie al supporto di un team multidisciplinare sia prima che durante e dopo la gravidanza (1). Il trattamento durante la gravidanza e l'allattamento è impegnativo e la maggior parte dei farmaci ipolipemizzanti, comprese le statine, sono controindicati. Sebbene le resine sequestranti degli acidi biliari come il colesevelam non siano associate ad un aumentato rischio di anomalie congenite, i dati in gravidanza sono scarsi, la loro tollerabilità può essere scarsa e l'efficacia limitata. Pertanto, alle donne HoFH durante gravidanza dovrebbe essere offerto settimanalmente o a cadenza quindicinale la LDL aferesi (1). Se tale procedura non dovesse essere disponibile, la terapia con statine o la reintroduzione di statine in aggiunta ad altre terapie ipolipemizzanti dal secondo trimestre in poi sembra essere sicura. Infatti, una recentissima revisione della Food and Drug Administration (FDA) ha raccomandato cambiamenti nelle controindicazioni alle statine per le donne in gravidanza, riconoscendo un favorevole rapporto rischio/beneficio nelle donne ad alto rischio come quelle con HoFH (5). Infine, un dato recentemente pubblicato riguarda l'efficacia e la sicurezza della terapia di combinazione con lomitapide ed evinacumab nella HoFH, che hanno mostrato, in aggiunta al trattamento ipolipemizzante standard, una notevole riduzione dei livelli di LDL-C, la scomparsa della xantomatosi e la regressione nelle placche aterosclerotiche (9). Tuttavia, oltre alla sicurezza e all'efficacia, si dovrebbe mettere in discussione l'accessibilità economica e l'ostacolo dell'accesso a tali trattamenti. Queste sfide infatti potrebbero alla fine limitare l'uso clinico di tali trattamenti innovativi nonostante il loro indiscusso beneficio clinico (9). Per concludere, la HoFH è ancora sottodiagnosticata e/o identificata tardivamente pertanto ad oggi rimane sottotrattata nonostante il suo grave impatto negativo sulla salute cardiovascolare. L'ultimo decennio ha comunque visto molti progressi, in particolare con nuove terapie altamente efficaci nel ridurre i livelli di LDL-C e che offrono una buona pro-

spettiva nel miglioramento della sopravvivenza e della qualità della vita.

## ■ BIBLIOGRAFIA

1. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. Update on EAS Consensus Statement on Homozygous FH. *European Heart Journal*. 2023; 00: 1-15.
2. Bilato C, Zambon A, Pisciotto L, Citroni N, Carubbi F, Zambon S. Identifying possible homozygous familial hypercholesterolemia patients: an Italian experts' opinion. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2023; 24 (1): 5-10. doi: 10.1714/3934.39174.
3. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, Vallejo-Vaz AJ, Ray KK, Soran H, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022; 399: 719-728.
4. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, Freiburger T, Peretti N, Dharmayat KI, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe - public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 2301-2311.
5. US Food and Drug Administration. Drug Safety Communication 8-14-2022. FDA requests removal of strongest warning against using cholesterol-lowering statins during pregnancy; still advises most pregnant patients should stop taking statins.
6. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2023; <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00892-0>
7. Cuchel M, Lee PC, Lisa C. Hudgins, Duell, PB, Ahmad Z, et al. Contemporary Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Insights From the CASCADE FH Registry. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12: e029175. doi: 10.1161/JAHA.122.029175
8. Tromp TR, Reijman, Wiegman A, Hovingh GK, Defesche JC, van Maarle MC, et al. Counseling couples at risk of having a child with homozygous familial hypercholesterolemia - Clinical experience and recommendations. *Journal of Clinical Lipidology*. 2023; 17 (2): 291-296.
9. Khoury E, Lauzière A, Raal FJ, Mancini J, Gaudet D. Atherosclerotic plaque regression in homozygous familial hypercholesterolaemia: a case report of a long-term lipid-lowering therapy involving LDL-receptor-independent mechanisms. *European Heart Journal - Case Reports*. 2023; 7: 1-8.