

HOFH

Updates and Information
on **HoFH**

today

La **Rivista Italiana** della **Ipercolesterolemia Familiare Omozigote**

1 • 2023





Volume 5 • N. 1 • 2023

Editor in Chief

MAURIZIO AVERNA
Palermo

Editors Emeriti

STEFANO BERTOLINI
Genova

SEBASTIANO CALANDRA
Modena

Co-Editors

MARCELLO ARCA
Roma

PAOLO CALABRÒ
Caserta

ALBERICO L. CATAPANO
Milano

ANGELO B. CEFALU
Palermo

Reg. Trib. di Milano in corso

Editore

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

sommario

RASSEGNE

3 Il follow-up cardiologico clinico
e strumentale del paziente HoFH
**Arturo Cesaro, Vincenzo Acerbo,
Francesco Scialla, Fabio Fimiani,
Paolo Calabrò**

13 Trattamento a lungo termine con lomitapide
nei pazienti con HoFH
Angelo Baldassare Cefalù

CASO CLINICO

16 La gestione di un paziente con diagnosi
tardiva di HoFH
Giosiana Bosco, Roberto Scicali

CRONACA

19 Cronaca dell'evento HoFH 2 days
Maurizio Averna

HoFH PER IMMAGINI

25 Xantomi tendinei

IN BIBLIOTECA

26 Novità dalla letteratura
Antonina Giammanco

Norme redazionali

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style). Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi. Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato .jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.



Realizzato con il contributo incondizionato di Amryt Pharma



© Copyright 2023 Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche) senza il permesso scritto dell'editore.

Il follow-up cardiologico clinico e strumentale del paziente HoFH

Arturo Cesaro^{1,2}, Vincenzo Acerbo^{1,2}, Francesco Scialla^{1,2},
Fabio Fimiani³, Paolo Calabrò^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli;

²Divisione di Cardiologia, A.O.R.N. "Sant'Anna e San Sebastiano", Caserta;

³Unità di Malattie Rare Cardiovascolari, A.O.R.N. Dei Colli "V. Monaldi", Napoli

■ INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia rara autosomica semi-dominante caratterizzata da livelli molto elevati di colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (LDL-C) ≥ 400 mg/dL determinanti malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) precoce. La scarsa conoscenza sulla gravità della malattia spesso non consente di avviare programmi di prevenzione cardiovascolare primaria esitando in diagnosi tardiva: nella maggioranza dei pazienti che ricevono diagnosi di HoFH vi è già evidenza di un processo aterosclerotico avanzato con documentazione clinica o subclinica di ASCVD o di malattia valvolare aortica (1). La mancata diagnosi precoce, soprattutto nei Paesi a basso reddito, si traduce inevitabilmente nel sotto-trattamento esponendo i pazienti con HoFH ad alto rischio di morte prematura per le complicanze cardiovascolari (2); i dati derivati dei principali registri europei mostrano, infatti, uno scenario ancora poco soddisfacente in cui solo 1 su 10 pazienti con HoFH riesce a raggiungere gli ambiziosi obiettivi terapeutici sottolineando l'urgente necessità di migliorare l'intero percorso di cura destinato a questi malati (2).

Tuttavia, l'avvento di nuove e sicure terapie farmacologiche ipocolesterolemizzanti sta impattando efficacemente sull'accesso alle cure e sul controllo dei valori target di LDL-C. Inoltre, l'implementazione di sofisticate tecniche non invasive di imaging cardiovascolare sta contribuendo in maniera fondamentale non solo ad una diagnosi più precoce di HoFH ma anche alla valutazione della risposta al trattamento ed alla corretta stratificazione del rischio cardiovascolare residuo di tali pazienti.

In considerazione dell'elevata complessità ed eterogeneità clinica della malattia, la corretta gestione dei pazienti HoFH deve prevedere l'indirizzo presso centri di terzo livello dotati di un team multidisciplinare comprensivo di cardiologo, pediatra e genetista al fine di avviare un'adeguata strategia terapeutica personalizzando le cure in base alle singole caratteristiche del malato.

■ GESTIONE CLINICO-STRUMENTALE DEL PAZIENTE HOFH

L'aterosclerosi precoce nel paziente HoFH

L'esposizione fin dalla nascita a livelli di LDL-C estremamente elevati predispone i pazienti con HoFH ad eccessivo deposito di colesterolo nei territori extra-vascolari (tendini, tessuti cutanei) e a livello dei diversi letti vascolari, in particolare in corrisponden-

Autore corrispondente

Paolo Calabrò

E-mail: paolo.calabro@unicampania.it

za degli osti coronarici, della radice aortica e della valvola aortica. Lo sviluppo di eventi cardiovascolari precoci nel giovane adulto o in fase adolescenziale e/o pediatrica rappresenta la diretta conseguenza di tale predisposizione geneticamente determinata: nel paziente HoFH l'esposizione costante della parete endoteliale ad elevati livelli di LDL-C accelera il deposito di LDL-C e l'infiammazione vascolare, determinando la precoce e diffusa formazione di strie lipidiche e la loro rapida trasformazione in placche aterosclerotiche vulnerabili responsabili di eventi ischemici miocardici, cerebrali e periferici (3).

Assessment iniziale del paziente HoFH

La severità della malattia e la tendenza alla diagnosi tardiva, impongono un'approfondita valutazione iniziale del paziente HoFH con un attento inquadramento clinico, genetico, laboratoristico e strumentale.

Anzitutto, è fondamentale eseguire un attento esame obiettivo alla ricerca di segni clinici quali xantomi tendinei, xantomi cutanei ed arco corneale.

Il testing genetico costituisce uno step essenziale nella valutazione del paziente HoFH, non solo perché consente una diagnosi definitiva ma anche perché predice la risposta al trattamento in alcune coorti di pazienti, esclude cause secondarie di ipercolesterolemia e permette di avviare uno screening familiare a cascata per identificare nuovi pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) o con HoFH fenotipica (4). Tuttavia, in virtù dell'elevata complessità genetica della malattia, il recente documento di consenso della European Atherosclerosis Society (EAS) del 2023 raccomanda fortemente di focalizzarsi sulle caratteristiche fenotipiche della HoFH piuttosto che sul genotipo; la definizione "HoFH fenotipica" rappresenta, infatti, un termine ombrello che racchiude un ampio spettro di varianti genetiche (3).

Le analisi di laboratorio devono sempre includere il dosaggio dell'intero profilo lipidico comprensivo di colesterolo totale, LDL-C, HDL, apolipoproteina B (ApoB), colesterolo

non-HDL (non-HDL-C) e lipoproteina(a). Vi sono altri biomarcatori che possono fungere da potenziatori del rischio cardiovascolare residuo e da drivers diagnostico-terapeutici: la proteina C reattiva (PCR) ad alta sensibilità, intesa come marker di infiammazione vascolare; la troponina I ad alta sensibilità (hs-TnI) ed il peptide natriuretico tipo pro-B N terminale (NT-proBNP) quali predittori di eventi cardiovascolari consentendo una ri-stratificazione del rischio cardiovascolare del paziente.

All'inizio del percorso terapeutico risulta fondamentale quantificare il burden della ASCVD ricercando i segni di aterosclerosi subclinica nei vari letti vascolari: pertanto, è raccomandato in tutti i pazienti eseguire un ecocolordoppler cardiaco, a livello dei tronchi sovra-aortici ed a livello degli arti inferiori (*Figure 1 e 2*). A partire dai 3 anni d'età, è possibile l'esecuzione della tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (angio-TC) a bassa dose di radiazioni sia per escludere la presenza di ASCVD subclinica in corrispondenza degli osti coronarici e della radice aortica sia per guidare la terapia in quanto può identificare placche aterosclerotiche vulnerabili anche nel paziente asintomatico ma anche perché la malattia valvolare e sopravvalvolare può progredire pur in presenza di valori di LDL-C a target (4, 5). Alla luce di tali considerazioni, appare evidente il ruolo prognostico dell'imaging cardiovascolare: la capacità di identificare in modo non invasivo la presenza, estensione e composizione della placca aterosclerotica consente di orientare la strategia terapeutica in funzione delle caratteristiche del singolo paziente HoFH.

In aggiunta ad ecocolordoppler ed angio-TC, vi sono numerose altre metodiche di imaging che in casi selezionati possono essere utilizzate per un più completo inquadramento del paziente.

Il coronary artery calcium (CAC) score, ad esempio, ottenuto tramite tomografia computerizzata cardiaca (cardio-TC) è considerato dalle linee guida europee (6) un risk modifier in grado di ri-stratificare il rischio cardiovascolare ma nei giovani pazienti HoFH il suo

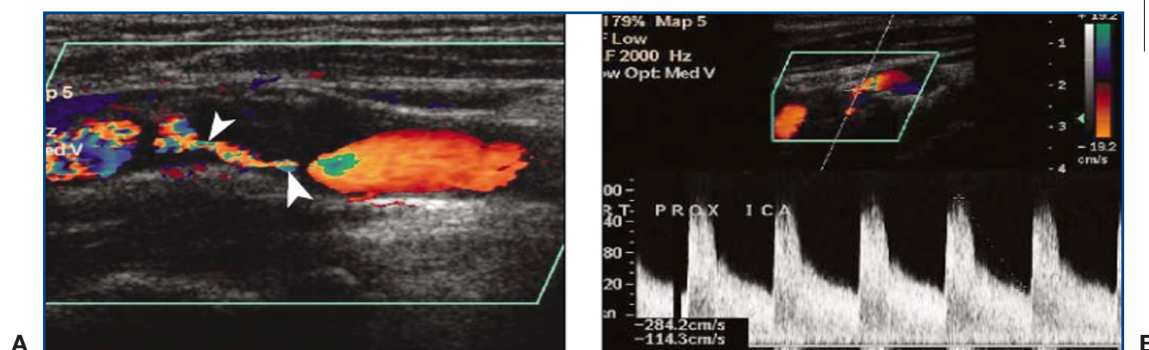


FIGURA 1 • Placca aterosclerotica a livello dell'arteria carotide interna sinistra determinante stenosi emodinamicamente significativa in paziente con HoFH.

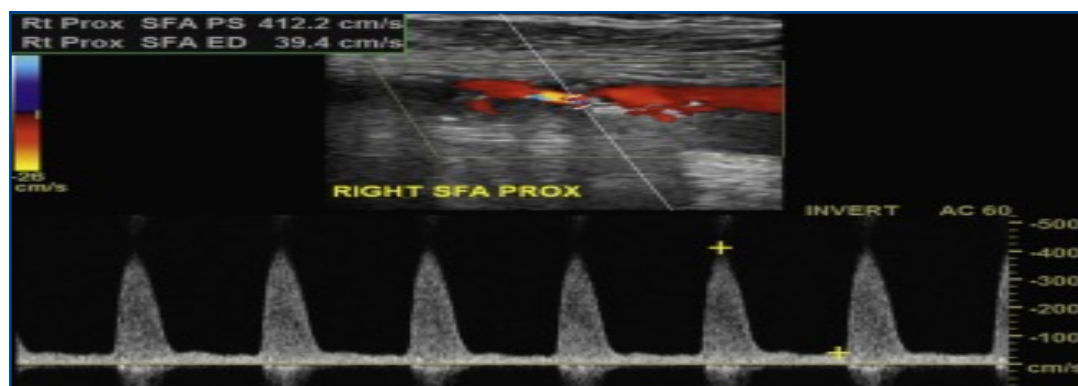


FIGURA 2 • Lesione aterosclerotica a livello dell'arteria femorale superficiale destra determinante stenosi emodinamicamente significativa in paziente con HoFH.

potere predittivo si riduce fortemente in quanto la placca aterosclerotica coronarica potrebbe non aver ancora sviluppato estese aree di calcificazione (4). Viceversa, per studiare il burden aterosclerotico aortico, è possibile utilizzare oltre all'angio-TC, anche altre metodiche di imaging come risonanza magnetica cardiaca (cardio-RM) o ecocardiogramma transesofageo (ETE). L'ETE è una delle modalità di imaging principali utilizzate per valutare la morfologia e la funzione della valvola aortica nei pazienti con HoFH. Questo test può rilevare anomalie valvolari come la stenosi aortica o il rigurgito, nonché l'ispessimento o la calcificazione delle cuspidi aortiche. Un grande registro Statunitense (7, 8) ha evidenziato un'elevata prevalenza di ASCVD e di stenosi aortica valvolare e sopra-valvolare nei pazienti HoFH adulti (78,4% e 43,8%) e pediatrici (25,5% e 18,8%) rispettivamente.

Inoltre, l'ecocardiografia transesofagea può fornire informazioni sull'entità e la gravità delle lesioni valvolari, aiutando a guidare le decisioni terapeutiche, come l'intervento chirurgico di sostituzione valvolare, quando necessario.

L'utilizzo di test cardiologici invasivi, come la coronarografia, può essere considerato nei pazienti con HoFH per valutare l'estensione e la gravità delle lesioni coronariche e guidare le decisioni terapeutiche. La coronarografia consente una visualizzazione diretta delle arterie coronarie mediante l'iniezione di mezzo di contrasto attraverso un catetere inserito nell'arteria radiale o femorale. Questo esame fornisce informazioni dettagliate sulle stenosi delle arterie coronarie e sulla presenza di placche aterosclerotiche. Nei pazienti con HoFH, la coronarografia può rilevare lesioni coronariche significative che richiedono un intervento coronarico percutaneo (PCI) o

una chirurgia di bypass coronarico. Ungar et al. (9) hanno evidenziato le incertezze relative al corretto timing della rivascularizzazione coronarica nel paziente HoFH: infatti, i pazienti HoFH non sono mai stati pre-identificati negli studi di rivascularizzazione coronarica; allo stesso modo, i vari studi sui pazienti HoFH si sono sempre focalizzati sulla terapia medica e mai sulla rivascularizzazione. Sicuramente nel futuro prossimo sarà necessario studiare una corretta strategia terapeutica per definire quando e come rivascularizzare questa coorte di pazienti.

L'utilizzo dell'imaging coronarico, come l'ultrasonografia intravascolare (IVUS), l'optical coherence tomography (OCT) e la near-infrared spectroscopy (NIRS), può svolgere un ruolo importante nella valutazione dei pazienti con HoFH per identificare precocemente la presenza di placche aterosclerotiche e monitorare la progressione della malattia (Figura 3).

L'IVUS consente una valutazione dettagliata della morfologia delle placche, inclusa la mi-

surazione dello spessore della parete vascolare, l'identificazione delle placche calcificate o lipidiche e la valutazione del grado di stenosi. Uno studio condotto da Nissen et al. (10) ha dimostrato che i pazienti con HoFH presentavano una maggiore presenza di placche aterosclerotiche non ostruttive rispetto alla popolazione generale, suggerendo un potenziale ruolo dell'IVUS nella rilevazione precoce di placche in questi pazienti.

L'OCT offre una risoluzione più elevata rispetto all'IVUS, consentendo una caratterizzazione più dettagliata delle placche aterosclerotiche. Può rilevare la presenza di placche instabili o vulnerabili, come quelle ricche di lipidi o con una sottile copertura fibrosa, che potrebbero essere associate a un maggior rischio di eventi cardiovascolari. I pazienti con HoFH tendono a presentare una maggiore incidenza di placche vulnerabili identificate mediante OCT rispetto ai pazienti con ipercolesterolemia non familiare.

La NIRS è un'ulteriore modalità di imaging che può fornire informazioni sulla compo-

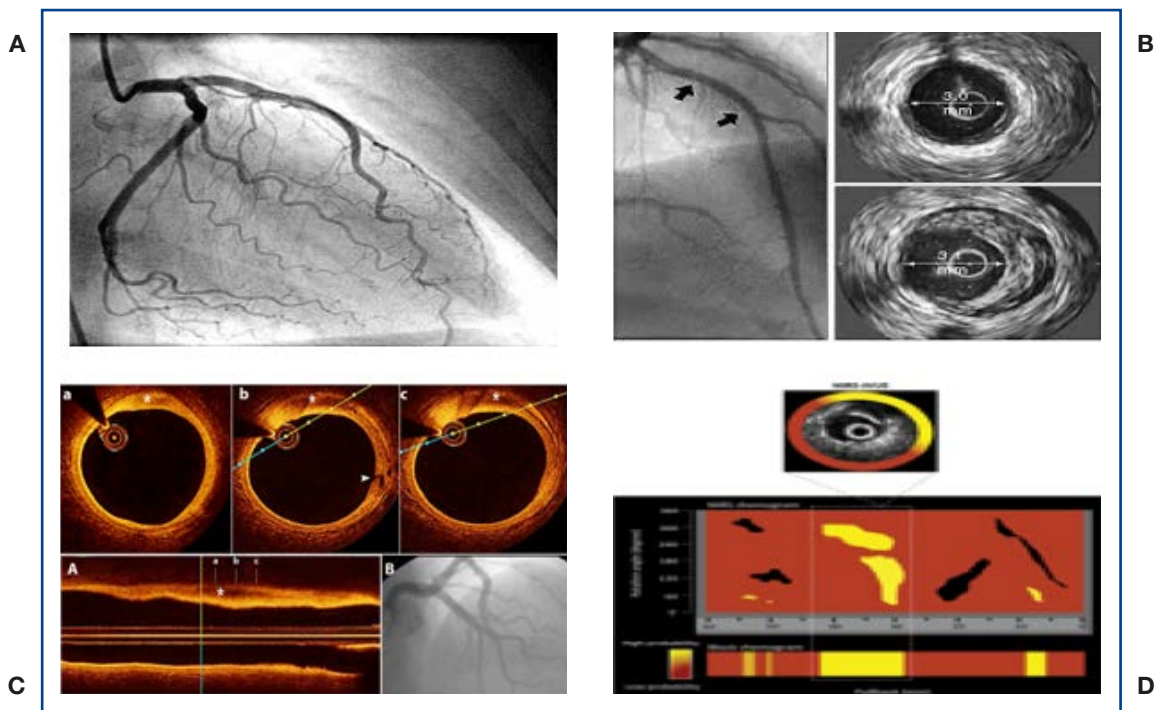


FIGURA 3 • Imaging intracoronarico. Studio della placca aterosclerotica coronarica con le diverse tecniche di imaging. A: Angiografia coronarica. B: IVUS. C: OCT. D: NIRS.

IVUS: Intravascular ultrasound. NIRS: Near-infrared spectroscopy. OCT: Optical Coherence Tomography.

zione lipidica delle placche. L'accumulo di lipidi nelle placche è una caratteristica chiave dell'aterosclerosi associata all'HoFH. La NIRS consente di misurare il burden lipidico nella placca aterosclerotica (11) ed evidenzia un maggior numero di placche con accumulo di lipidi nei pazienti con HoFH rispetto ai controlli senza HoFH, suggerendo il potenziale ruolo dell'NIRS nella valutazione delle placche lipidiche in questi pazienti.

In conclusione, l'utilizzo dell'IVUS, dell'OCT e dell'NIRS può fornire informazioni preziose sulla presenza, morfologia e composizione delle placche aterosclerotiche nei pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote. Queste modalità di imaging possono contribuire alla valutazione del rischio cardiovascolare e alla guida delle decisioni terapeutiche, consentendo un approccio più personalizzato nella gestione dei pazienti con HoFH.

Gestione terapeutica del paziente con HoFH

Il paziente con HoFH presenta un profilo clinico complesso che necessita di una adeguata

gestione diagnostica e terapeutica tramite un'equipe multidisciplinare presso centri di riferimento di terzo livello. Il principale obiettivo terapeutico dei pazienti HoFH consiste nell'abbassamento dei livelli di LDL-C per arrestare la progressione della ASCVD. Per raggiungere questi ambiziosi obiettivi terapeutici, è anzitutto indispensabile instaurare da subito una comunicazione diretta ed efficace col paziente; il team multidisciplinare, tramite un percorso di counseling, deve rendere consapevole il paziente dei rischi associati alla sua malattia genetica ed educarlo all'adozione di uno stile di vita salutare che preveda esercizio fisico costante, la cessazione dell'abitudine tabagica e l'avvio di un programma dietetico con riduzione dell'introito di grassi saturi.

Riguardo la terapia farmacologica, le strategie terapeutiche a nostra disposizione possono essere divise in due macro-categorie: quelle dipendenti dall'attività recettoriale residua (Statine, Ezetimibe, inibitori della Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9

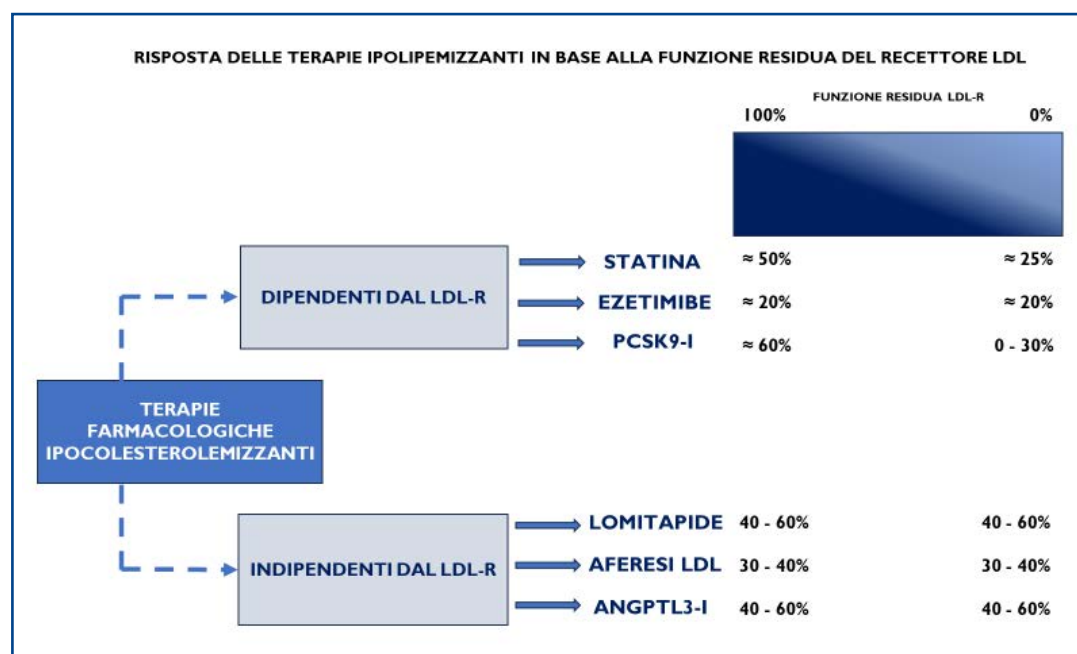


FIGURA 4 • Risposta delle diverse terapie ipolipemizzanti in base alla funzione residua del recettore LDL. Si può notare come l'azione di lomitapide, la terapia diretta con angiopoietin-like protein 3 (ANGPLT3) e l'LDL aferesi si mantiene costante a prescindere dalla funzione residua del recettore LDL. Viceversa, con la terapia con statine, ezetimibe e PCSK9-I si ottiene un effetto ipolipemizzante nettamente inferiore in caso di scarsa funzione recettoriale residua.

[PCSK9i]) e quelle indipendenti dall'attività recettoriale residua (lomitapide, aferesi delle LDL, farmaci a bersaglio molecolare diretti contro Angiopoietin-like protein 3 [ANGPLT3]) (12, 13) (Figura 4) (4, 14).

La lomitapide è un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP), una proteina intracellulare di trasporto dei lipidi che si trova nel lume del reticolo endoplasmatico; questa molecola ha dimostrato grande efficacia in esperienze real-life, con riduzione dei valori di LDL fino al 60%. La terapia con lomitapide va sempre associata all'assunzione di antiossidanti e ad una dieta che preveda un introito massimo di lipidi per non più del 20% del totale della dieta.

L'Evinacumab è un anticorpo monoclonale diretto contro la ANGPLT3, approvato per i pazienti affetti da HoFH di età superiore ai 12 anni. Nei vari studi clinici, ha dimostrato di ridurre, in associazione alle altre terapie farmacologiche, di circa il 50% i valori di LDL-C circolanti (15).

L'uso di questi nuovi farmaci, inoltre, può consentire di ridurre al minimo la frequenza con cui questi pazienti sono sottoposti ad aferesi delle LDL, sebbene questa metodica rimanga tutt'ora uno dei cardini terapeutici nei pazienti con HoFH. La LDL-C aferesi andrebbe iniziata il prima possibile al momento della diagnosi, meglio ancora se in età pediatrica, a partire dai 3 anni di età e non dopo gli 8 anni. Essa ha dimostrato di avere un impatto sulla riduzione delle LDL circolanti pari a circa il 50-55%, consentendo altresì la possibilità di ridurre anche i livelli di Lipoproteina(a) (16).

Infine, in una piccola percentuale di pazienti HoFH, un'ulteriore opzione terapeutica può essere rappresentata dal trapianto di fegato: trattasi di un'ultima spiaggia in pazienti con genetica particolarmente sfavorevole ed in cui non si è riusciti ad ottenere un miglioramento clinico e laboratoristico della malattia (17).

La gestione clinico-laboratoristica dei pazienti con HoFH, tuttavia, risulta essere complessa e va personalizzata sulla base delle caratteristiche del singolo paziente. Nel det-

taglio, già la sola età al momento della diagnosi può essere un importante fattore che determina l'applicazione di approcci differenti dal punto di vista clinico, terapeutico e del follow-up.

Follow-up clinico strumentale del paziente adulto HoFH

La diagnosi di HoFH in età adulta rappresenta ancora l'evenienza più frequente nella pratica clinica, probabilmente a causa di una ancora scarsa conoscenza della malattia e dell'altrettanto scarsa applicazione delle linee guida per la diagnosi precoce (2). L'estensione e la velocità di progressione della ASCVD sono direttamente proporzionali ai livelli di LDL-C circolanti pertanto è fondamentale per il clinico raggiungere il più precocemente possibile gli obiettivi terapeutici suggeriti dalle linee guida europee (4, 18): il valore target di LDL-C da ottenere nel paziente HoFH adulto >18 anni deve essere <70 mg/dl (<1,8 mmol/L) in caso di non evidenza di ASCVD oppure <55 mg/dl (<1,4 mmol/L) in caso di un fattore di rischio addizionale per ASCVD (elevati livelli di Lp(a), diabete mellito) o di documentata ASCVD (18). Pertanto, la strategia terapeutica prevede di iniziare quanto prima una terapia di combinazione con statine alla massima dose tollerata ed ezetimibe; entro 8 settimane dall'inizio della terapia, possono essere considerati i PCSK9i. Qualora la risposta alla terapia non sia sufficiente (riduzione dei livelli di LDL-C inferiore al 15%), bisogna prendere in considerazione la possibilità di passare ad altri farmaci. Parallelamente alla terapia farmacologica, è necessario monitorare attentamente il paziente dal punto di vista laboratoristico e strumentale. Gli esami di laboratorio vanno eseguiti periodicamente, in particolare almeno una volta ogni sei mesi andrebbero valutati emocromo, funzione renale, elettroliti, funzione epatica e profilo lipidico completo. Inoltre, i pazienti in trattamento con lomitapide richiedono uno stretto follow-up per escludere l'insorgenza dei principali effetti collaterali correlati a tale farmaco ovvero i disturbi gastrointestinali e il coinvolgimento

epatico, i quali possono manifestarsi sia clinicamente dando diarrea, nausea e vomito ma anche a livello laboratoristico e strumentale determinando ipertransaminasemia eventualmente associata a steatosi epatica e, nelle fasi avanzate, a steatoepatite. Pur trattandosi di un farmaco ben tollerato, durante il primo anno di terapia con lomitapide, è necessario richiedere i test di funzionalità epatica mensilmente, e successivamente ogni tre mesi o comunque ad ogni cambiamento posologico. I pazienti, inoltre, dovrebbero eseguire un test di imaging epatico (RM, ecografia, fibroscan) almeno una volta l'anno.

Inoltre, l'elevato carico ateromasico che grava sui pazienti HoFH richiede controlli di imaging seriati al fine di monitorare l'avanzamento ASCVD e di guidare il trattamento farmacologico o aferetico. Vari studi osservazionali sono concordi nel dimostrare che, nei pazienti con esteso burden di ASCVD, l'utilizzo dell'imaging cardiovascolare (Cardio-TC per la valutazione del CAC score e l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici per la valutazione dell'intima-media thickness [IMT]) per guidare la terapia si riflette in una migliore prognosi a lungo termine (19).

La valutazione ultrasonografica al tempo zero con ecocardiogramma ed ecografia vascolare, va ripetuta annualmente. Il follow-up ultrasonografico per lo studio della valvola aortica nei pazienti con HoFH può essere importante per la valutazione e la gestione delle complicanze valvolari associate alla malattia. Il follow-up regolare con l'ecocardiografia transesofagea può essere raccomandato per monitorare l'evoluzione delle lesioni valvolari nel tempo nei pazienti con HoFH.

Inoltre, aspetto importante da considerare in tutti i pazienti adulti HoFH è la valutazione della ischemia miocardica inducibile: solamente dopo aver escluso lesioni coronariche ostiali o stenosi aortica di grado severo è possibile eseguire, se clinicamente indicato, elettrocardiogramma da stress e gli stress test di imaging (ecocardiogramma da stress, scintigrafia miocardica). Nel paziente asintomatico, pur in assenza di segni di ischemia miocardica, può essere utile eseguire cardio-TC per intercettare placche coronariche soft che, anche se non funzionalmente significative, sono particolarmente prone a complicarsi determinando nuovi eventi cardiovascolari.

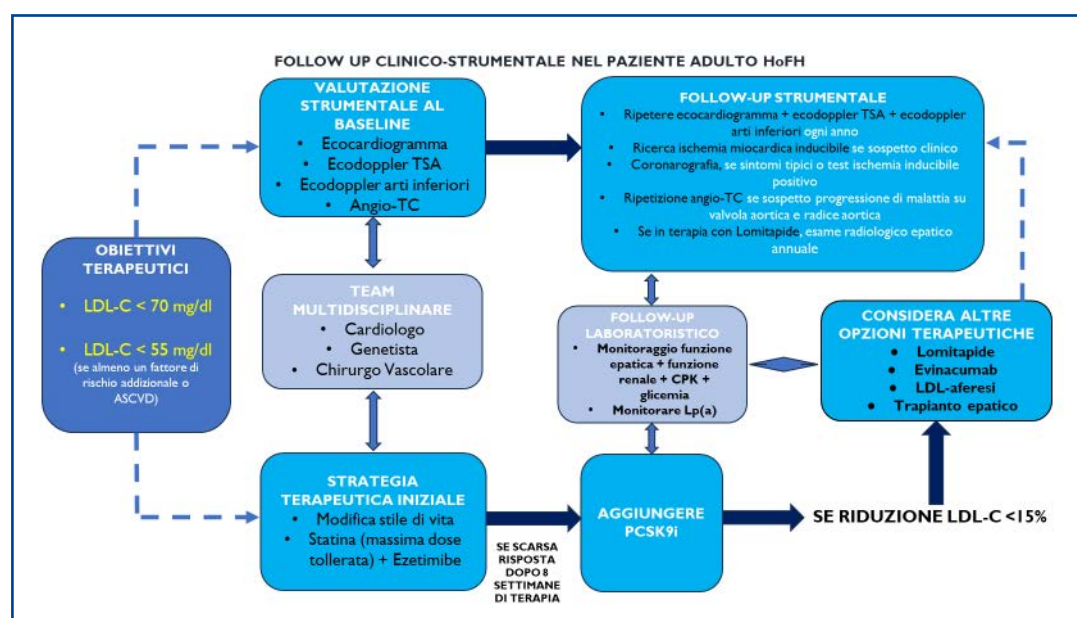


FIGURA 5 • Algoritmo per la gestione dei pazienti adulti HoFH. Malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Colesterolo LDL (LDL-C). Tronchi sopra-aortici (TSA). Tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (angio-TC). Terapia medica ottimale (OMT). Creatinfosfochinasi (CPK). Malattia arteriosa coronarica (CAD).

Nella fase di follow-up, l'utilizzo di test invasivi come la coronarografia potrebbe essere indicata nei seguenti casi:

- Presenza di sintomi o segni di ischemia cardiaca: se un paziente con HoFH presenta sintomi quali dolore toracico, dispnea o segni di ischemia miocardica all'ECG, la coronarografia può essere eseguita per valutare la presenza di stenosi coronariche significative che richiedono interventi di rivascularizzazione.
- Progressione della malattia: nei pazienti con HoFH che presentano una storia di eventi cardiovascolari o che hanno avuto un peggioramento dei sintomi o dei risultati dei test di imaging, la coronarografia può essere eseguita per valutare l'evoluzione delle lesioni coronariche e la necessità di interventi aggiuntivi come l'angioplastica coronarica o il bypass coronarico.
- Rischio cardiovascolare elevato: nei pazienti con HoFH ad alto rischio cardiovascolare, anche in assenza di sintomi o segni di ischemia, la coronarografia può essere considerata per valutare la presenza di lesioni coronariche significative e guidare la gestione terapeutica.

È importante che la decisione di eseguire una coronarografia nei pazienti con HoFH venga presa sulla base dell'indicazione clinica individuale, tenendo conto dei rischi e dei benefici potenziali del procedimento. Inoltre, una valutazione multidisciplinare, coinvolgendo cardiologi, internisti, genetisti e altri specialisti, può essere utile per guidare la gestione ottimale dei pazienti con HoFH. Nella *Figura 5* è suggerito un algoritmo per la gestione dei pazienti adulti HoFH.

Follow-up clinico strumentale del paziente pediatrico HoFH

La diagnosi precoce rappresenta uno dei principali obiettivi da raggiungere, in quanto consentirebbe di intervenire precocemente con le terapie adatte rallentando la progressione della ASCVD. Considerata la necessità di intercettare precocemente la malattia, le attuali linee guida europee (20) raccomandano lo screening familiare entro i 2 anni d'età se in famiglia ci sono stati casi di malattia arteriosa coronarica (CAD) o di ipercolesterolemia in età prematura mentre nei restanti casi è raccomandato uno screening di laboratorio con dosaggio dei livelli ematici di LDL-C tra i 5 e gli 11 anni.

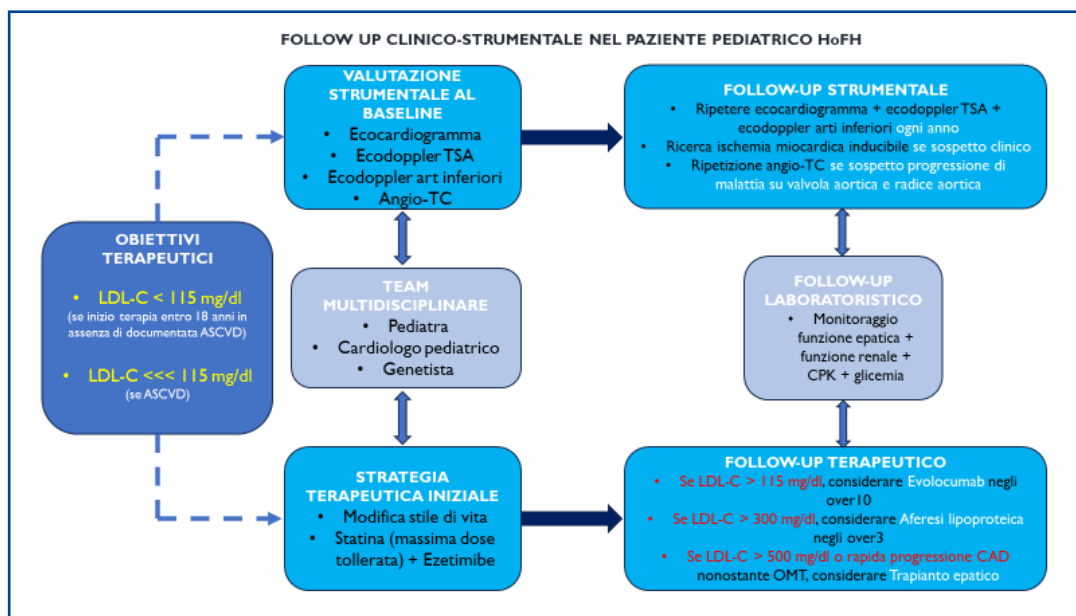


FIGURA 6 • Algoritmo per la gestione dei pazienti pediatrici HoFH. Malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD). Colesterolo LDL (LDL-C). Tronchi sopra-aortici (TSA). Tomografia computerizzata con mezzo di contrasto (angio-TC). Terapia medica ottimale (OMT). Creatinfosfochinasi (CPK). Malattia arteriosa coronarica (CAD).

Riguardo l'assistenza dei pazienti in epoca pediatrica, risulta fondamentale l'intervento del pediatra e/o dello specialista in cardiologia pediatrica. In bambini ed adolescenti HoFH i target terapeutici di LDL-C sono meno stringenti rispetto all'adulto: è raccomandato il raggiungimento di valori di LDL-C <115 mg/dl (<3 mmol/L) se il trattamento è iniziato prima dei 18 anni e la valutazione tramite imaging non ha ancora identificato ASCVD; target ancora più bassi sono invece necessari negli under 18 con già documentazione di ASCVD.

Nel bambino HoFH il trattamento dovrebbe seguire un percorso ancora più personalizzato come suggerito da Reijman et al. e dall'Expert Panel dell'EAS (*Figura 6*) (4, 21): in tutti gli under 18 è raccomandato, a partire dal momento della diagnosi, di avviare una strategia terapeutica che preveda modifiche dello stile di vita e terapia di associazione con statina ed ezetimibe. Altri farmaci approvati per l'utilizzo nella popolazione pediatrica HoFH sono le resine a scambio ionico e, tra i PCSK9i, l'Evolocumab (nei bambini di età pari o superiore ai 10 anni). Molto spesso, purtroppo, l'adozione di uno stile di vita adeguato e di una dieta povera di grassi unitamente alla terapia ipolipemizzante di combinazione al massimo dosaggio tollerato non sono sufficienti a garantire il raggiungimento dei livelli target di LDL-C, rendendo necessario l'utilizzo del trattamento aferetico. Infine, in caso di malattia molto aggressiva come nelle varianti null bi-alleleliche, potrebbe essere considerato il trapianto epatico: questa ultima chance terapeutica va attentamente valutata nei pazienti che nonostante terapia medica massimale mantengono livelli molto elevati di LDL-C >500 mg/dl o sviluppano CAD rapidamente progressiva. Nella *Figura 6* è suggerito un algoritmo per la gestione dei pazienti pediatrici HoFH.

■ CONCLUSIONI

La forte predisposizione a sviluppare CAD precoce e/o morte improvvisa associata alla sotto-diagnosi e sotto-trattamento rendono la

HoFH una delle grandi sfide della cardiologia moderna, soprattutto nei Paesi a basso reddito dotati di scarso accesso alle cure. Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole miglioramento della gestione clinico-terapeutica di questi pazienti, in virtù di una più efficace opera di sensibilizzazione verso medici e pazienti ma anche grazie allo sviluppo ed introduzione di nuovi farmaci che hanno consentito di impattare fortemente sulla riduzione dei livelli di LDL-C abbattendo il rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari.

Tuttavia, persiste ancora la forte necessità di implementare protocolli di screening a diffusione capillare e di creare percorsi clinico-assistenziali presso centri di riferimento di terzo livello in grado di seguire tramite equipe multidisciplinare il complesso profilo clinico del paziente HoFH nel tempo.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75 (20): 2553-2566. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.057.
2. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *The Lancet.* 2022; 399 (10326): 719-728. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02001-8.
3. Pederiva C, Capra ME, Viggiano C, Rovelli V, Banderali G, Biasucci G. Early Prevention of Atherosclerosis: Detection and Management of Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents. *Life.* 2021; 11 (4): 345. doi: 10.3390/life11040345.
4. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* Published online May 2, 2023; ehad197. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.
5. Luirink IK, Kuipers IM, Hutten BA, et al. Coronary computed tomography angiography and echocardiography in children with homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019; 285: 87-92. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.219.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular dis-

- ease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42 (34): 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
7. Cuchel M, Lee PC, Hudgins LC, et al. Contemporary Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Insights From the CASCADE FH Registry. *J Am Heart Assoc*. 2023; 12 (9): e029175. doi: 10.1161/JAHA.122.029175.
 8. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4 (10): 850-861. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9.
 9. Ungar L, Sanders D, Becerra B, Barseghian A. Percutaneous Coronary Intervention in Familial Hypercholesterolemia Is Understudied. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5: 116. doi: 10.3389/fcvm.2018.00116.
 10. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of Recombinant ApoA-I Milano on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003; 290 (17): 2292. doi: 10.1001/jama.290.17.2292.
 11. Legutko J, Bryniarski KL, Kaluza GL, et al. Intracoronary Imaging of Vulnerable Plaque-From Clinical Research to Everyday Practice. *J Clin Med*. 2022; 11 (22): 6639. doi: 10.3390/jcm11226639.
 12. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015; 385 (9965): 341-350. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X.
 13. D'Erasmus L, Cefalù AB, Noto D, et al. Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Adv Ther*. 2017; 34 (5): 1200-1210. doi: 10.1007/s12325-017-0531-x.
 14. Mohamed F, Seedat F, Raal FJ. Novel therapies for familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2021; 28 (2): 188-195. doi: 10.1097/MED.0000000000000590.
 15. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020; 383 (8): 711-720. doi: 10.1056/NEJMoa2004215.
 16. Thompson GR, Barbir M, Davies D, et al. Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2010; 208 (2): 317-321. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.010.
 17. Ishigaki Y, Kawagishi N, Hasegawa Y, et al. Liver Transplantation for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2019; 26 (2): 121-127. doi: 10.5551/jat.RV17029.
 18. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
 19. Kataoka Y, Andrews J, Duong M, et al. Regression of coronary atherosclerosis with infusions of the high-density lipoprotein mimetic CER-001 in patients with more extensive plaque burden. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017; 7 (3): 252-263. doi: 10.21037/cdt.2017.02.01.
 20. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl. 5): S213-S256. doi: 10.1542/peds.2009-2107C.
 21. Reijman MD, Kusters DM, Wiegman A. Advances in familial hypercholesterolaemia in children. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5 (9): 652-661. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00095-X.

Trattamento a lungo termine con lomitapide nei pazienti con HoFH

Angelo Baldassare Cefalù

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

I pazienti affetti da Ipercolesterolemia Familiare Omozigote (HoFH) hanno un rischio molto elevato di sviluppare malattia cardiovascolare su base aterosclerotica (ASCVD) e pertanto il Panel di esperti della European Atherosclerosis Society nel recente documento di consenso (1) propone gli stessi obiettivi di LDL-C raccomandati dalle linee guida per i pazienti a rischio alto e molto alto. Pertanto, nei pazienti adulti con HoFH (≥ 18 anni), l'obiettivo di LDL-C è $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL) e $< 1,4$ mmol/L (< 55 mg/dL) con ulteriori fattori di rischio ASCVD (elevata Lp(a), diabete mellito) o ASCVD accertata (2). Tuttavia, il raggiungimento di tali obiettivi nel mondo reale è complesso e i dati del registro Homozygous Familial Hypercholesterolaemia International Clinical Collaboration (HICC), evidenziano come solo il 12% dei pazienti adulti residenti in paesi ad alto reddito riescono a raggiungere livelli di LDL-C $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL) (3).

La terapia ipolipemizzante di combinazione che includa sia l'intervento farmacologico intensivo che di aferesi lipoproteica (LA), è fondamentale (4) e dovrebbe essere iniziato non appena possibile, idealmente alla diagnosi. Considerata che la risposta al trattamento con statine, ezetimibe e inibitori di

PCSK9 (iPCSK9) dipende dall'attività residua del recettore LDL le opzioni aggiuntive includono l'utilizzo di terapie indipendenti dall'attività recettoriale residua e/o LA.

Lomitapide è un inibitore orale della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP) che ha dimostrato di essere efficace nel ridurre i livelli di LDL-C nei pazienti con HoFH (5). Nello studio registrativo di Fase 3, utilizzando una dose media di lomitapide di 40 mg/die si è ottenuta una riduzione di LDL-C di ~50% (6).

Dati successivi ricavati dalla pratica clinica del mondo reale hanno confermato che lomitapide è altamente efficace e sicuro nei soggetti con HoFH (7-9). Lomitapide, associata allo standard di cura della HoFH ha ridotto i livelli plasmatici di LDL-C del 60%, sebbene con una certa variabilità nella risposta. L'effetto ipolipemizzante è stato ottenuto con una dose inferiore rispetto a quella utilizzata nello studio di fase 3 ed è stato indipendente dal genotipo *LDLR* (7). Inoltre, in un'ampia percentuale di pazienti trattati con lomitapide, è stato possibile ridurre la frequenza o sospendere completamente le procedure di aferesi lipoproteica e si è registrato un migliore controllo dei livelli di LDL-C (7, 9).

Le osservazioni del mondo reale hanno inoltre confermato che: gli effetti collaterali gastrointestinali (GI) sono gestibili con modifiche dietetiche e/o aggiustamenti della dose anche se si conferma un incremento del gra-

Autore corrispondente

Angelo Baldassare Cefalù
E-mail: abaldassare.cefalu@unipa.it

do di steatosi epatica talvolta associato ad ipertransaminasemia lieve (7).

Recentemente uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico che ha incluso 75 pazienti con HoFH afferenti a centri clinici europei ha reso disponibili i dati di efficacia e sicurezza nel mondo reale del trattamento con lomitapide a lungo termine (10). Lo studio aveva inoltre l'obiettivo secondario, di valutare se il trattamento con lomitapide è in grado di ridurre gli outcomes cardiovascolari maggiori (MACE).

Il trattamento con lomitapide ha permesso di ridurre i livelli di LDL-C del 56% dopo 24 mesi e, cosa più importante, questa riduzione è stata mantenuta fino a 9 anni di follow-up. Inoltre, utilizzando una dose mediana di lomitapide di 20 mg/die, il 65,3% dei pazienti HoFH ha sperimentato una riduzione di LDL-C rispetto al basale di almeno il 50% e circa la metà dei pazienti ha raggiunto livelli di LDL-C <100 mg/dL e un terzo <70 mg/dL. Questi dati di efficacia sono sostanzialmente paragonabili a quelli dello studio di fase 3 in cui i pazienti con HoFH trattati con lomitapide hanno mostrato una riduzione del 50% di LDL-C rispetto al basale (6), ma con una dose media di lomitapide più elevata (40 mg/die). È stato inoltre confermato che l'efficacia di lomitapide, anche se non omogenea per tutti i pazienti HoFH, è indipendente dal difetto molecolare sottostante e in particolare l'effetto ipolipemizzante è mantenuto anche nei pazienti con attività residua del recettore delle LDL assente o severamente ridotta e nei pazienti affetti da ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH) (10, 11).

Questo rappresenta una differenza importante rispetto al trattamento con inibitori di PCSK9 il cui effetto ipocolesterolemizzante nella HoFH dipende dalla funzione residua del recettore (12).

Nella coorte di pazienti trattati con lomitapide, c'è stata una riduzione di tre volte nell'incidenza di MACE nei pazienti con HoFH in trattamento da almeno 2 anni con lomitapide rispetto ai 2 anni precedenti dell'inizio della terapia. Sebbene questa differenza non abbia raggiunto la significatività statistica, proba-

bilmente a causa delle dimensioni ridotte del campione e dell'eterogeneità della durata del follow-up, questa osservazione suggerisce che lomitapide potrebbe avere la capacità di migliorare la storia naturale delle complicanze cardiovascolari associate alla HoFH.

Per quanto riguarda la sicurezza, gli eventi avversi gastro-intestinali (GI), come atteso, sono stati gli effetti indesiderati più comuni nei pazienti trattati con lomitapide. Circa il 50% dei pazienti ha lamentato almeno un evento avverso gastrointestinale che è stato facilmente gestito sospendendo o riducendo il dosaggio del farmaco. La frequenza di eventi avversi GI è stata comunque, molto più bassa rispetto allo studio di Fase 3 e questa differenza può essere attribuita al fatto che i pazienti trattati nella pratica clinica a lungo termine sono stati esposti a dosi più basse di lomitapide e sono stati più aderenti a una dieta a basso contenuto di grassi, favorendo così una maggiore tollerabilità gastro-intestinale.

La percentuale di pazienti con ipertransaminasemia è stata sostanzialmente sovrapponibile a quella già descritta in altre serie di pazienti nel mondo reale (7, 13).

Tuttavia, non ci sono stati aumenti clinicamente rilevanti del grado di steatosi epatica, biomarcatori epatici e di punteggio medio degli scores per la valutazione del grado di fibrosi epatica nei pazienti trattati con lomitapide per più di 9 anni (10, 14).

Pertanto, il rapporto rischio/beneficio del trattamento con lomitapide nei pazienti con HoFH è fortemente a favore del trattamento. Inoltre, la riduzione o la sospensione delle procedure di LA rappresenta un ulteriore vantaggio.

In conclusione, lomitapide può essere considerata una terapia efficace per ridurre i livelli di LDL-C per il trattamento a lungo termine della HoFH con un profilo di sicurezza accettabile.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia

- mia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023; 44 (25): 2277-2291.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41: 111-188.
 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. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozoglul LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J.* 2022; 43: 830-833.
 5. Hussain MM, Rava P, Walsh M, Rana M, Iqbal J. Multiple functions of microsomal triglyceride transfer protein. *Nutr Metab (Lond).* 2012; 9: 14.
 6. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2013; 381: 40-46.
 7. D'Erasmus L, Cefalù AB, Noto D, Giammanco A, Averna M, Pintus P, et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real-world clinical experience in Italy. *Adv Ther.* 2017; 34: 1200-1210.12
 8. Sperlongano S, Gragnano F, Natale F, D'Erasmus L, Concilio C, Cesaro A, et al. Lomitapide in homozygous familial hypercholesterolemia: cardiology perspective from a single-center experience. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2018; 19: 83-90.
 9. D'Erasmus L, Gallo A, Cefalù AB, Di Costanzo A, Saheb S, Giammanco A, et al. Long-term efficacy of lipoprotein apheresis and lomitapide in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH): a cross section- al retrospective survey. *Orphanet J Rare Dis.* 2021; 16: 381.
 10. D'Erasmus L, Steward K, Cefalù AB, Di Costanzo A, Boersma E, Bini S, et al. Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29: 832-841.
 11. D'Erasmus L, Giammanco A, Suppressa P, Pavanello C, Iannuzzo G, Di Costanzo A, et al. Italian and European Working Group on Lomitapide in HoFH. Efficacy of Long-Term Treatment of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia With Lomitapide: A Subanalysis of the Pan-European Lomitapide Study. *Front Genet.* 2022; 13: 937750.
 12. Thompson GR. PCSK9 inhibitors for homozygous familial hypercholesterolemia: useful but seldom sufficient. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76: 143-145.
 13. 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: 807-817.
 14. Larrey D, D'Erasmus L, O'Brien S, Arca M, Italian Working Group on Lomitapide. Long-term hepatic safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia. *Liver Int.* 2023; 43 (2): 413-423.

La gestione di un paziente con diagnosi tardiva di HoFH

Giosiana Bosco, Roberto Scicali

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Ospedale Garibaldi-Nesima, U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi di Catania

A.L. è un uomo di 52 anni, valutato per la prima volta presso l'Ambulatorio per le Dislipidemie del P.O. Garibaldi Nesima di Catania a gennaio 2018 all'età di 47 anni.

L'anamnesi familiare risulta positiva per ipercolesterolemia (riscontro di valori plasmatici di C-LDL >190 mg/dL in entrambi i genitori e nei suoi tre figli) e per malattie cardiovascolari precoci (padre sottoposto ad intervento di BAC all'età di 50 anni). Il paziente riferisce pregressa abitudine tabagica, sporadico consumo di bevande alcoliche e diagnosi di ipertensione arteriosa dal 2015 in trattamento con ACE-inibitori. Nel 2003, all'età di 32 anni, primo riscontro occasionale di ipercolesterolemia (CT 532 mg/dL – HDL 32 mg/dL – TG 129 mg/dL – C-LDL 474 mg/dL) per cui ha iniziato trattamento con Atorvastatina 20 mg.

Durante la visita ambulatoriale eseguita presso il nostro centro a Gennaio 2018, il paziente ha portato in visione esami ematochimici con valori di CT 350 mg/dL e C-LDL 284 mg/dL. All'esame obiettivo presenza di arco corneale e xantomi tendinei per cui si assegnava un punteggio DLCN pari a 16 e si poneva pertanto diagnosi clinica di ipercolesterolemia familiare (FH). In tale occasione il

paziente eseguiva altresì analisi genetico-molecolare e, in attesa dei risultati, si sostituiva la terapia ipolipemizzante fino ad allora praticata con Rosuvastatina 20 mg + Ezetimibe 10 mg.

A luglio 2018, dopo sei mesi dalla ottimizzazione della terapia, abbiamo osservato una riduzione dei livelli plasmatici di CT e C-LDL rispettivamente del 17% (CT 290 mg/dL) e del 19% (LDL 230 mg/dL) con valori ancora non a target per la classe di rischio cardiovascolare del paziente. Per tale motivo si intensificava la terapia aggiungendo Alirocumab 150 mg a cadenza bisettimanale. Tuttavia, a ottobre 2018, trascorsi tre mesi dall'inizio del trattamento con i-PCSK9, persistevano elevati livelli plasmatici di CT (225 mg/dL) e C-LDL (162 mg/dL).

I risultati dell'indagine genetico-molecolare effettuata qualche mese prima hanno rivelato la presenza di due diverse mutazioni patogene del gene *LDLR* difettive ed in eterozigosi (c.1118G>A, p.Gly373Asp; c.1195G>A, p. Ala399Thr) e dunque una condizione di eterozigosi composta, responsabile del fenotipo di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (Figura 1).

Pertanto, si optava per uno switch terapeutico da Alirocumab 150 mg a Evolocumab 420 mg a cadenza mensile.

Dato l'elevato rischio cardiovascolare del paziente correlato al burden di C-LDL cui è stato esposto per lungo tempo ed al burden ate-

Autore corrispondente

Roberto Scicali

E-mail: robertoscicali@gmail.com

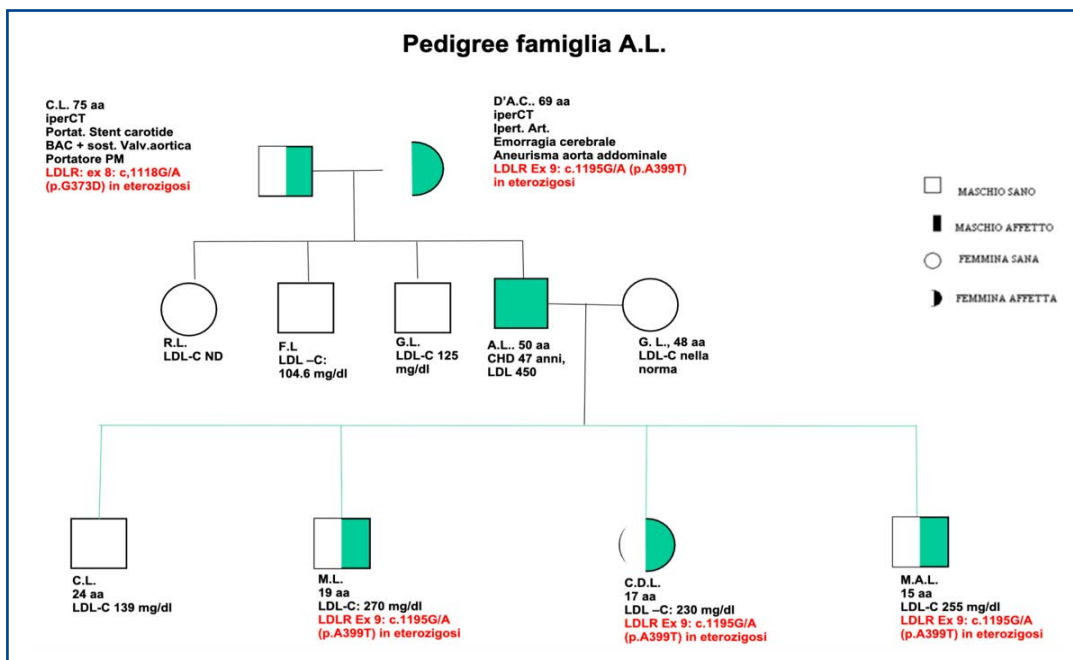


FIGURA 1 • Pedigree famiglia A.L.

rosclerotico dato dall'ateromasia dei tronchi sovraortici e delle arterie femorali già diagnosticate in corso di Day Service (oltre a steatosi epatica di grado moderato), si pro-

grammava TC torace per valutazione del CAC score. L'esame ha rivelato un valore di CAC >400 UA (426 UA) per cui si avviava il paziente a studio coronarografico, esitato nel

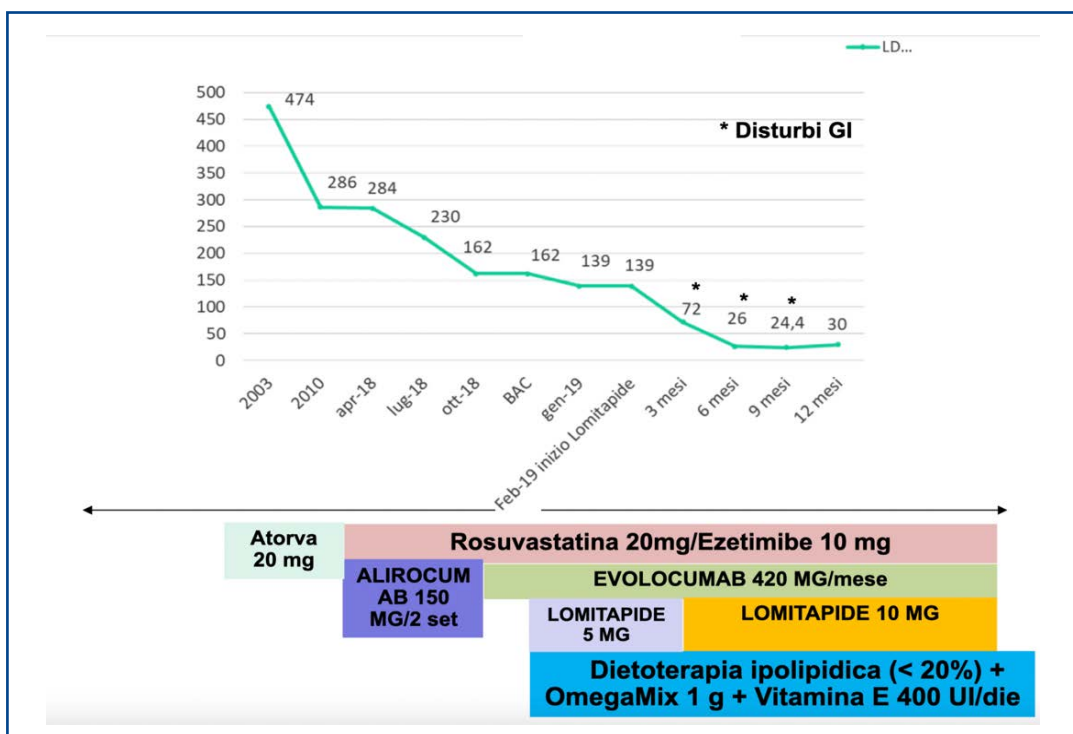


FIGURA 2 • Burden di C-LDL A.L.

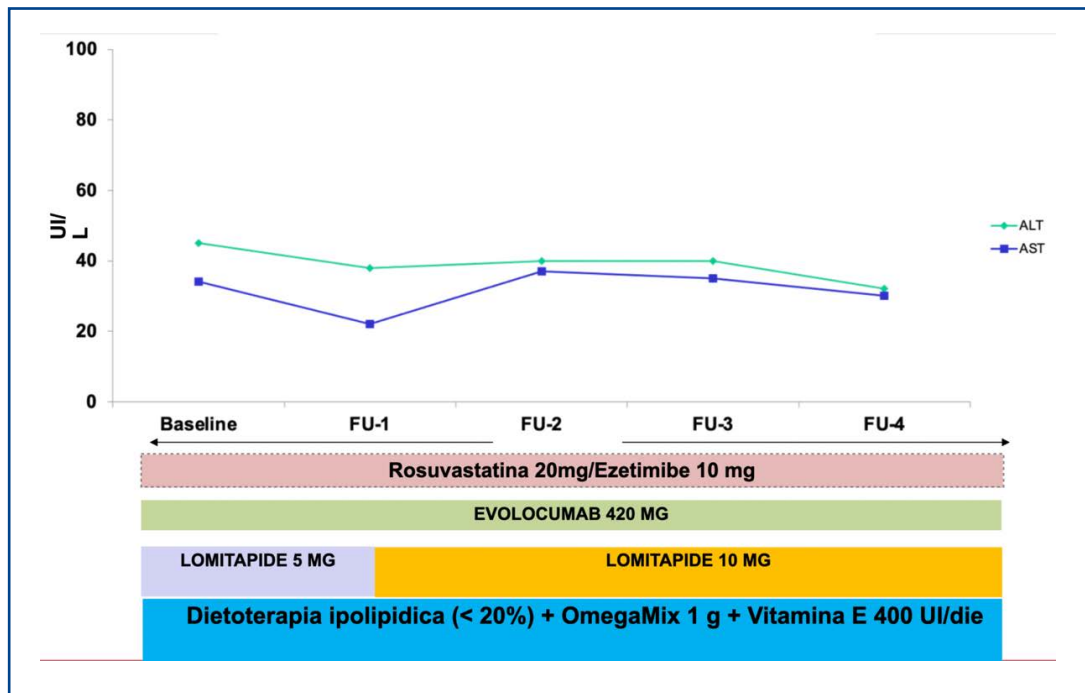


FIGURA 3 • Variazione degli indici di funzionalità epatica A.L.

posizionamento di 3 BAC per riscontro di severa ateromasi dei vasi coronarici e subocclusione del tronco comune.

Al controllo ambulatoriale di gennaio 2019 il paziente presentava ancora valori plasmatici di C-LDL non a target (139 mg/dL) per cui, in considerazione della diagnosi accertata di HoFH e dell'assenza di controindicazioni, veniva avviato trattamento con Lomitapide 5 mg, poi incrementato a 10 mg dopo sei mesi, in associazione alla terapia ipolipemizzante praticata. Già a tre mesi dall'inizio della terapia con Lomitapide 5 mg abbiamo osservato un miglioramento dell'assetto lipidico con una riduzione del 48% dei livelli di C-LDL rispetto al baseline. I successivi follow-up hanno dimostrato il raggiungimento dei valo-

ri target di C-LDL (<55 mg/dL) dopo sei mesi di trattamento (Figura 2).

Lievi e tollerabili disturbi gastro-intestinali si sono verificati esclusivamente durante i primi nove mesi di terapia, mai accompagnati da alterazione degli indici di funzionalità epatica e sempre ben gestiti attraverso un regime alimentare a basso contenuto di grassi e quotidiana integrazione con Omega 3 e vitamina E (Figura 3).

Questo caso clinico riporta l'efficacia e tollerabilità di Lomitapide nella gestione di un paziente affetto da HoFH in prevenzione secondaria nella pratica clinica; inoltre, in soggetti affetti da HoFH, un trattamento ipolipemizzante intensivo è necessario fin da subito per raggiungere il goal di LDL-C desiderato.

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

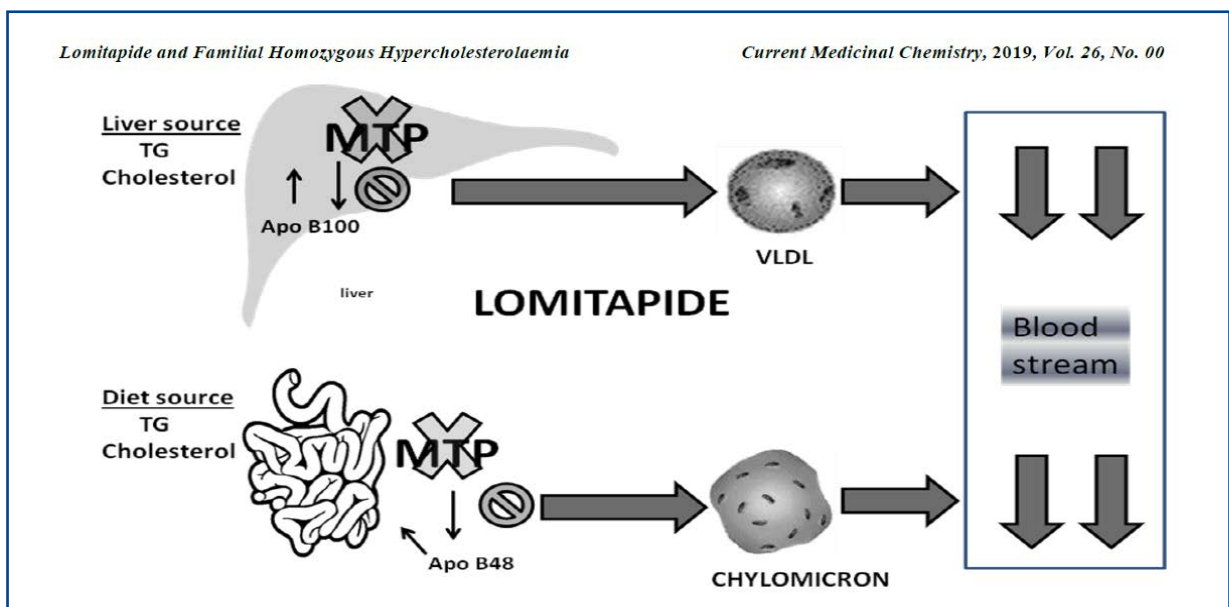
più comunemente eterozigoti composti, con diverse mutazioni in ogni allele dello stesso gene, o doppi eterozigoti, con mutazioni in due geni diversi che influenzano la funzione del recettore LDL. “Sebbene la HoFH sia una malattia rara, se non trattata correttamente, può essere letale per la precoce manifestazione 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 ≥ 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-

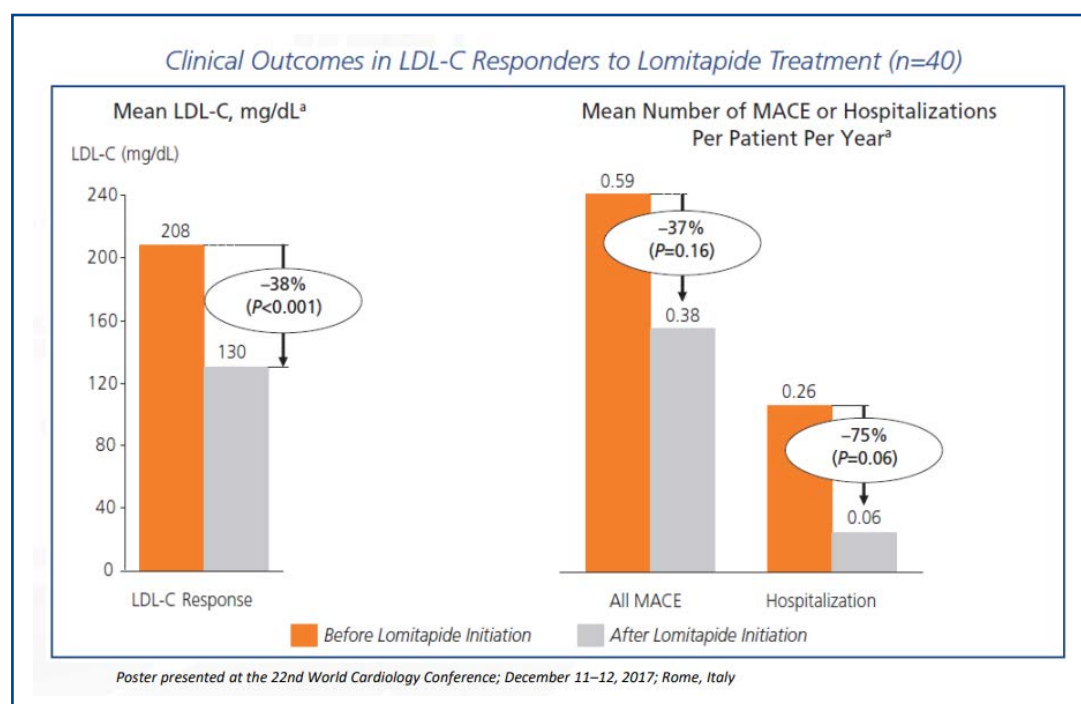


neralmente ben tollerato”, afferma **Cesare Sirtori**, Professore Emerito di Farmacologia dell’Università degli Studi di Milano e Presidente Onorario SINut.

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.

Xantomi tendinei

Arco corneale in un paziente giovane (A.L.)
affetto da HoFH (freccia rossa) e Xantomi tendinei



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

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 ≤ 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.

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia