

HoFH2days Bologna 7-8 maggio 2024

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

Dopo il successo della scorsa edizione svoltasi a Milano (17-18 maggio 2023), "HoFH2days" approda a Bologna, il 7 e 8 Maggio 2024.

Emerge, sin dai primi interventi di Cesare Sirtori, Professore Emerito di Farmacologia presso l'Università degli Studi di Milano, e di Marina Cuchel, Professore associato e ricercatore in Translation Medicine and Human Genetic dell'Università della Pennsylvania, come sia fondamentale guardare al paziente in modo olistico e non più focalizzare l'attenzione solo sulla patologia di cui è portatore. Tale concetto diventa di cruciale importanza nel momento in cui "bisogna bilanciare l'efficacia clinica della terapia con la compliance del paziente", come sottolinea la Prof.ssa Cuchel.

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è un disordine raro del metabolismo lipidico, caratterizzato da una severa ipercolesterolemia (con livelli di LDL colesterolo estremamente elevati) e insorgenza di malattie cardiovascolari in età precoce. Tale patologia è geneticamente determinata da mutazioni a carico di 4 principali geni candidati: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9* e *LDLRAP1*. La Prof.ssa Cuchel pone l'attenzione su come "a fronte di una prevalenza stimata di 1:360.000, meno del 10% dei pazienti sono diagnosticati e, nei casi in cui si riesce a fare diagnosi, spesso

questa è tardiva". Tuttavia, in questo scenario l'Italia è riuscita a raggiungere percentuali di diagnosi nettamente più elevate come si evince dallo studio del gruppo Lipigen sulla popolazione italiana affetta da HoFH, nel quale sono stati individuati 125 pazienti a fronte dei 163-195 soggetti stimati (circa il 70%). Commentando i dati del registro HoFH International Clinical Collaborators (HICC registry), la Prof.ssa Cuchel continua sottolineando che "l'età media alla diagnosi è di 12,7 anni. Più bassa nei Paesi a non high income rispetto a quella nei Paesi high income (10 vs 16)". Tale discrepanza è dovuta verosimilmente al fenotipo più grave che i pazienti con HoFH presentano in questi Paesi. Altro dato interessante è quello che nei Paesi high income circa il 92% dei pazienti ricevono una diagnosi genetica. "La diagnosi dell'ipercolesterolemia familiare è basata su criteri clinici ed è il fenotipo del paziente che guida l'inizio precoce della terapia" suggerisce Maria Grazia Zenti, Specialista in Endocrinologia e Responsabile della Struttura di Diabetologia e Malattie Metaboliche presso l'Ospedale Pederzoli di Peschera del Garda (VR), "fondamentale nell'iter diagnostico è il rule-out delle forme secondarie ed è necessario porre attenzione ai pazienti ipercolesterolemici non responders alla terapia o ai figli di genitori ipercolesterolemici, poiché in questi casi si potrebbe nascondere una sottostante FH". La diagnosi di ipercolesterolemia è basata su criteri clinici e genetici. I nuovi criteri clinici esposti all'EAS nel 2023 sono:

Autore corrispondente

Maurizio Averna

E-mail: maurizio.averna@unipa.it

Box 2 Updated criteria for the diagnosis of homozygous familial hypercholesterolaemia

Clinical criteria

- LDL-C criteria:
Untreated LDL-C >10 mmol/L (>~400 mg/dL) is suggestive of HoFH requiring further investigation to confirm the diagnosis.
 - Additional criteria:
Cutaneous or tendon xanthomas before age of 10 years and/or untreated elevated LDL-C levels consistent with heterozygous FH in both parents*
- *In digenic form, one parent may have normal LDL-C levels and the other may have LDL-C levels consistent with HoFH.

2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. M. Cuchel et al. *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 25, 1 July 2023; 2277-2291.

“La FH è determinata da mutazioni a carico di 4 geni che vanno a determinare variazioni dell’attività del recettore per le LDL, in base all’attività residua del recettore, l’LDL-C plasmatico può variare da valori poco sopra il range di normalità a valori francamente patologici (150-1500 mg/dl)” spiega Angelo Baldassare Cefalù, Professore ordinario dell’Università degli Studi di Palermo: “Questo vasto range di valori pone il dubbio se l’analisi genica determini un’over diagnosi a causa dell’identificazione di varianti di significato incerto (variant of unknown significance – VUS). Quando identifichiamo una VUS dovremmo valutare la probabilità pre-test della patologia genetica in esame e fare studi funzionali, inoltre sarebbe auspicabile compilare test familiari, seguire il paziente nel tempo, porre attenzione al fenotipo e utilizzare i criteri di Chora”. Le curve di Kaplan-Meier sulla sopravvivenza correlata ai valori di LDL hanno dimostrato che i pazienti con VUS, che mostrano valori di LDL-C minori dei soggetti con mutazioni sicuramente patologiche, hanno una sopravvivenza minore rispetto ai soggetti sani. Gavino Casu durante la sua relazione ci dice che “gli elevati livelli di LDL-C e la sua deposizione a livello vascolare assieme allo stato infiammatorio cronico sono i determinanti della patologia aterosclerotica, che non interessa solo il distretto coronarico ma coinvolge tutto l’albero vascolare”. I dati esposti dal

Dott. Casu mostrano come le caratteristiche della placca ne determinano la sua instabilità e quindi un rischio maggiore di eventi cardiovascolari. L’imaging vascolare, quindi, non deve solo dare informazioni sulla presenza di placche lungo l’albero vascolare ma le “tecniche di imaging, come l’ecografia intravascolare (IntraVascular Ultrasound -IVUS) e l’Optical coherence tomography-OCT, ci permettono di caratterizzare la placca e di prendere adeguate decisioni terapeutiche. La terapia ipolipemizzante ci permette di modificare il fenotipo di placca, a tal proposito lo studio HUYGENES ha mostrato, mediante tecnica IVUS, come Evolocumab aumenti il cappuccio fibroso della placca e riduca l’arco corneale.”

Alla luce di quanto detto è evidente l’importanza di un inizio precoce della terapia ipolipemizzante in quanto i pazienti con HoFH raggiungono precocemente i livelli di LDL-C individuati come valori di rischio per l’insorgenza di eventi cardiovascolari. Come specifica Alberto Zambon, Professore associato di Medicina Interna dell’Università degli Studi di Padova, “l’efficacia della terapia ipolipemizzante dipende dall’attività residua del recettore LDL”, inoltre sottolinea che “l’associazione statina/ezetimibe resta il primo step terapeutico con possibilità di associazione agli inibitori di PCSK9, questi sono pur sempre farmaci che dipendono dall’attività del recettore e nei pazienti con

attività residua nulla, i valori di LDL-C permangono sopra i valori di target terapeutico nonostante la terapia massimale". Opzioni terapeutiche come la Lomitapide, la terapia di inibizione di ANGPTL-3 e le tecniche di LDL-afèresi sono necessarie per raggiungere i valori di target terapeutico (LDL <115 nei bambini e LDL <70 negli adulti). Mentre sino ad oggi la tecnica di LDL-afèresi rappresentava il trattamento ottimale per il raggiungimento dei valori target nei bambini sotto gli 8 anni, oggi si può puntare su nuove strategie terapeutiche come Lomitapide ed Evinacumab, che in studi di fase 3 hanno mostrato efficacia e sicurezza anche in età pediatrica; ad oggi solo Evinacumab è stato approvato con tale indicazione.

L'intervento di *Maurizio Averna*, Professore Ordinario di Medicina Interna dell'Università degli Studi di Palermo, a conclusione della giornata, ha ampliato la tematica di discussione presentando i possibili utilizzi futuri della Lomitapide, ipotizzando un possibile ruolo di tale farmaco nella terapia antitumorale e nell'ipercolesterolemia refrattaria. Inoltre, ha ricordato come, grazie al suo meccanismo d'azione, la Lomitapide può avere un ruolo nella sindrome chilomicronemica familiare (Familial Chylomicronemia Syndrome - FCS) per la sua capacità di ridurre la secrezione di chilomicroni a livello intestinale e di VLDL a livello epatico.

La seconda giornata ha avuto come linea guida comune l'importanza dell'approccio multidisciplinare nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote.

L'aspetto cardiologico è stato affrontato dal *Prof Paolo Calabrò*, Professore Ordinario per le Malattie dell'Apparato Cardiovascolari della Facoltà di Medicina e chirurgia della Università degli Studi della Campania, che ha posto il punto sulla *"precocità di manifestazioni aterosclerotiche non solo a livello coronarico ma anche a livello aortico e degli altri vasi"*, patologia aterosclerotica che in modo caratteristico colpisce l'apparato valvolare aortico, e sulla *"necessità di valutare i parametri che ci permettano di diagnosticare precocemente la patologia aterosclerotica*

valvolare e sopra valvolare". Il Prof. Calabrò a conclusione del suo intervento ribadisce il concetto per cui: *"l'ipercolesterolemia è una patologia genetica ma soprattutto è una patologia cardiovascolare che ritroviamo nel soggetto giovane con manifestazioni precoci e premature che necessitano di approccio precoce per evitare le complicanze della progressione rapida della malattia"*.

Simone Bini, Dottorando di Ricerca presso l'Università degli Studi di Roma, nel suo intervento sottolinea l'importanza della terapia e della diagnosi precoce; infatti, dice: *"tanto è stato fatto in termini di terapia e diagnosi precoce e ciò emerge in modo chiaro dall'analisi dell'insorgenza di eventi MACE nei pazienti arruolati dopo il 2010 dal gruppo Lipigen, questi pazienti mostrano avere un'età più avanzata all'esordio"*.

L'intervento di *Fabio Nascimbeni*, Specialista in Medicina Interna presso l'AOU di Modena e Ricercatore presso l'Università di Modena e Reggio Emilia, ha invece espresso l'approccio della patologia dal punto di vista dell'epatologo sottolineando che il paziente con HoFH è un paziente che può presentare steatosi epatica: *"indipendentemente dai parametri FH che possono favorire lo sviluppo di steatosi epatica la patogenesi è legata a fattori acquisiti quali stile di vita non salutare e comorbidità metaboliche"*; altro dato che emerge da tale intervento è che l'insorgenza di steatosi epatica aumenta il rischio di eventi cardiovascolari precoci. La Lomitapide in questo setting di pazienti può essere utilizzata ma bisogna prestare attenzione a trattare le comorbidità metaboliche concomitanti, quindi inserendo il paziente in un percorso di cambiamento dello stile di vita promuovendo uno stile di vita sano, prevenire obesità, diabete e steatosi epatica associata a disfunzione metabolica. Molto interessanti sono i dati di real life mostrati da *Antonina Giammanco*, Dirigente medico e Ricercatore di Medicina Interna presso l'Università degli Studi di Palermo, i quali *"hanno confermato come i pazienti trattati con Lomitapide hanno presentato una buona compliance alla terapia con assenza di pro-*

gressione di danno epatico e soprattutto che, l'aumento delle transaminasi, si è presentato nei momenti in cui non seguivano una stretta dietoterapia". Gli interventi di Nascimbeni e Giammanco aprono la strada all'intervento di *Arturo Cesaro*, Cardiologo e Ricercatore in malattie cardiovascolari presso l'Università della Campania, che ha mostrato come nella pratica clinica *"il supporto con la dietista associato alla terapia con Lomitapide ha permesso di aumentare il dosaggio di Lomitapide, prima non tollerato, con una buona compliance da parte del paziente grazie alla riduzione degli effetti avversi gastrointestinali"*. *"Dobbiamo lavorare molto di più sullo stile di vita perché è vincente"* afferma la *Prof.ssa Francesca Carubbi*, Professore Associato dell'Università degli Studi di Modena, *"la dieta con pochi elementi ci permette di avere un potente farmaco con evidenza A"*, nella terapia con Lomitapide, il cui meccanismo d'azione determina accumulo di grasso a livello epatico, la dieta diventa fondamentale e un mezzo imprescindibile per ridurre gli effetti collaterali e la compliance del paziente. Quindi si proporrà al paziente non solo una dieta ipolipidica ma anche una giusta distribuzione dell'intake di grassi durante la giornata per evitare il carico lipidico. I rappresentanti dell'Associazione Nazionale Ipercolesterolemia Familiare (ANIF),

Domenico della Gatta, e del Gruppo Italiano Pazienti-FH (GIP-FH), *Martina Saverino*, hanno riportato il paziente al centro del dialogo medico, perché il paziente deve essere consapevole della sua patologia e delle terapie che gli vengono proposte. Il rapporto sinergico tra medico e paziente favorisce l'accettazione della diagnosi e aumenta la compliance alla terapia.

La Saverino suggerisce che la possibilità di avere a disposizione un team multidisciplinare nella gestione a 360° del percorso di cura sia fondamentale durante il trascorrere degli anni e la crescita del paziente. È necessario che le associazioni dei pazienti e le comunità scientifiche lavorino in sinergia per seguire il paziente nel suo percorso di vita, aiutandolo a diventare protagonista nella gestione della sua malattia, richiamando l'attenzione non solo sulla diagnosi come un punto fermo e statico nella vita del paziente ma come un punto di inizio di un percorso in itinere. Alla luce di quanto emerso durante le due giornate Bolognesi, dell'importanza di un approccio sinergico delle varie specialità che si avvicinano al paziente con HoFH, per garantire una diagnosi e terapia precoce e per un ottimale follow-up, ci diamo appuntamento al 24 settembre 2024 per la giornata di sensibilizzazione sull'Ipercolesterolemia Familiare.