

Ipercolesterolemia familiare omozigote: un modello di esposizione temporale a LDL-C

Angela Pirillo¹, Alberico L. Catapano^{2,3}

¹Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo, Milano;

²Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi, IRCCS MultiMedica, Sesto San Giovanni, Milano;

³Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milano

■ INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una rara e grave condizione genetica, caratterizzata da livelli di colesterolo LDL (LDL-C) estremamente elevati fin dalla nascita, con progressiva aterosclerosi e insorgenza precoce di malattia cardiovascolare. È causata da mutazioni patogenetiche in entrambi gli alleli di uno o più geni coinvolti nel metabolismo delle LDL, in particolare nel gene che codifica il recettore per le LDL (LDLR), che costituiscono oltre il 90% dei casi, ma anche nei geni che codificano per l'apolipoproteina B (apoB), PCSK9 e, più raramente, LDLRAP1 (1).

Dal punto di vista epidemiologico, le stime più recenti indicano una prevalenza di HoFH di circa 1:250.000-300.000. Clinicamente, gli individui affetti da HoFH presentano livelli plasmatici di LDL-C (non trattati) molto elevati, spesso superiori a 400-500 mg/dL, con manifestazioni fisiche che includono xantomi cutanei e tendinei e arcus corneali, che possono comparire già dall'infanzia. Eventi cardiovascolari, come ischemia coronarica, stenosi valvolare aortica, aterosclerosi diffusa, sono frequenti già in età pediatrica e

adolescenziale, e la mortalità cardiovascolare è molto precoce in assenza di trattamento.

Molti pazienti con HoFH non soddisfano i criteri clinici classici per la definizione della malattia (livelli di LDL-C estremamente elevati, storia familiare, segni fisici). Di conseguenza, solo i pazienti che presentano segni tipici della malattia vengono identificati precocemente, mentre coloro che hanno forme meno gravi di HoFH (assenza dei classici segni fisici tipici della malattia; storia familiare incompleta; mancanza di ASCVD clinicamente evidente nei genitori di bambini con HoFH a causa della giovane età dei genitori; genitori ipercolesterolemici senza una diagnosi corretta di FH) di solito ricevono una diagnosi tardiva (2). L'analisi genetica e lo screening familiare (*cascade screening*) sono essenziali per identificare precocemente la malattia e avviare una terapia farmacologica aggressiva che consenta di ridurre in modo significativo i livelli di LDL-C e il rischio cardiovascolare associato.

Un aspetto rilevante nell'approccio a questa patologia è che nonostante esistano molti farmaci in grado di ridurre significativamente i livelli di LDL-C, quelli che agiscono aumentando l'espressione di LDLR (quali statine e inibitori di PCSK9) hanno un effetto limitato o addirittura nullo in quei pazienti che presentano mutazioni nulle nel gene che codifica LDLR. Quindi in questi pazienti è necessario

Autore corrispondente

Alberico L. Catapano

E-mail: alberico.catapano@unimi.it

utilizzare associazioni di farmaci con meccanismi d'azione indipendenti da LDLR (es. lomitapide ed evinacumab).

■ MODELLO TEMPORALE DELL'ESPOSIZIONE A LDL-C: IL RISCHIO COME AREA SOTTO LA CURVA

L'aterosclerosi si caratterizza per un lungo decorso asintomatico che inizia in giovane età: durante questa fase, le LDL penetrano e vengono intrappolate gradualmente nella parete arteriosa, determinando un incremento lento ma costante del carico aterosclerotico. Nelle fasi iniziali, la crescita della placca aterosclerotica rimane contenuta e, pertanto, la probabilità di un evento clinico è bassa. Quando nel tempo l'esposizione cumulativa a LDL supera una determinata soglia critica, la placca raggiunge dimensioni tali da rendere più probabile che la sua rottura e il conseguente trombo siano sufficienti a occludere il vaso. È in questa fase che il rischio di un evento acuto di malattia aterosclerotica cardiovascolare (ASCVD) cresce in modo esponenziale, riflettendo la relazione diretta tra durata/intensità dell'esposizione a LDL e carico di malattia clinicamente rilevante.

Il concetto chiave alla base del modello temporale di esposizione a LDL-C è che il rischio aterosclerotico non dipende esclusivamente dal livello plasmatico istantaneo, ma dall'esposizione cumulativa, cioè dall'integrazione dei valori di LDL-C nel tempo (3). Tale esposizione cumulativa può essere rappresentata come l'"area sotto la curva" (AUC) del profilo LDL-C nel tempo. Più elevati sono i valori di LDL-C e più precoce è l'inizio dell'ipercolesterolemia, maggiore sarà l'AUC e, di conseguenza, il rischio globale di sviluppare aterosclerosi e complicanze cardiovascolari precocemente. Il razionale del modello temporale è supportato da studi epidemiologici e genetici che dimostrano che riduzioni precoci e prolungate di LDL-C si traducono in una protezione cardiovascolare molto maggiore rispetto a riduzioni tardive. Ad esempio, mutazioni *loss-of-function* nei

geni PCSK9 e HMGCR, che determinano livelli più bassi di LDL-C sin dalla nascita, riducono il rischio aterosclerotico in misura superiore a quanto atteso da riduzioni nei livelli di LDL-C di pari entità ottenute in età adulta con un intervento farmacologico (4, 5). Questo dato rafforza l'idea che la "dose cumulativa" di LDL-C sia il determinante critico del rischio e rappresenti la base concettuale per un intervento terapeutico precoce e duraturo. Si è stimato che l'esposizione cumulativa di LDL-C (calcolato come LDL-C × anni di vita) associata a un evento coronarico è di 160 mmol (~6000 mg) (4). A supporto di questo concetto, l'osservazione che rispetto a individui con un LDL-C normale (<130 mg/dL) e nessuna mutazione genetica associata a FH, individui con LDL-C >5 mmol/L (>190 mg/dL) e nessuna mutazione hanno un rischio cardiovascolare 6 volte maggiore, mentre individui con LDL-C >5 mmol/L (>190 mg/dL) e una mutazione nota hanno un rischio cardiovascolare 22 volte maggiore (6) (Figura 1).

Nell'HoFH, i livelli estremamente elevati di LDL-C presenti sin dalla nascita nei pazienti con HoFH determinano infatti un'esposizione cumulativa senza paragoni rispetto alla popolazione generale o ai soggetti con FH in

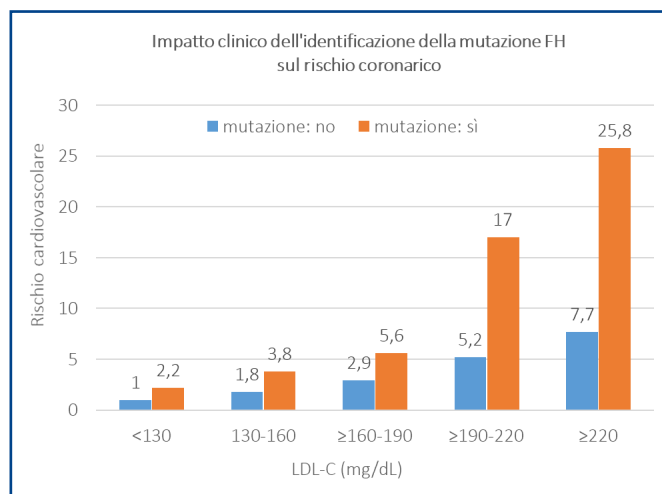


FIGURA 1 • Impatto clinico della presenza di mutazioni sul rischio cardiovascolare. Modificata da Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2578-2589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>.

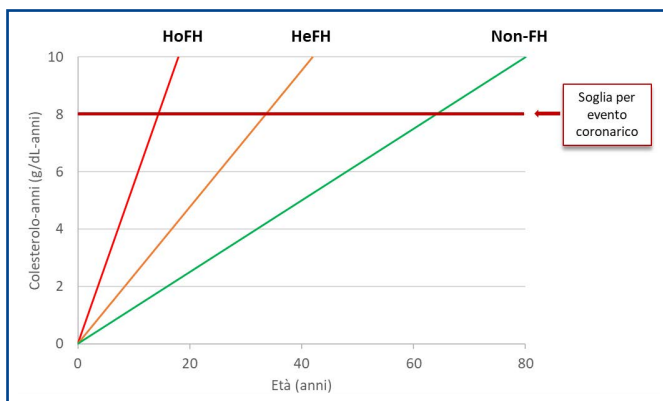


FIGURA 2 • Esposizione cumulativa a LDL-C (espressa in grammi di colesterolo-anni) nel corso della vita nei pazienti con ipercolesterolemia familiare e negli individui normali. Modificata da Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009; 50 Suppl.: S172-S177.

forma eterozigote. Questo spiega perché i pazienti HoFH sviluppano aterosclerosi coronarica clinicamente manifesta già nell'infanzia o adolescenza e vadano incontro a eventi cardiovascolari precoci se non trattati: è stato stimato che soggetti con HoFH possano superare un carico cumulativo di >5000 mg/dLxanno già entro la prima decade di vita, un valore che in individui non affetti da FH viene raggiunto soltanto in età molto più avanzata (1, 7) (Figura 2).

L'elevatissimo *burden* di LDL-C si traduce in una elevata probabilità di manifestare eventi coronarici già nei primi due decenni di vita. Dati derivanti dai registri internazionali indicano che, in assenza di trattamento aggressivo,

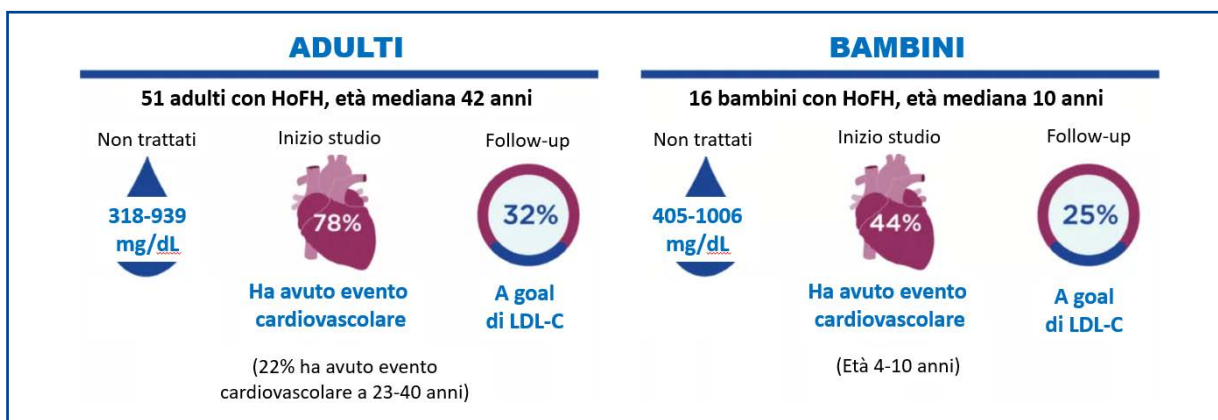


FIGURA 3 • Risultati dello studio CASCADE FH Registry (Cuchel M, Lee PC, Hudgins LC, et al. Contemporary Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Insights From the CASCADE FH Registry. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12: e029175). I bambini e gli adulti affetti da HoFH sono sistematicamente sottodiagnosticati e sottotrattati, nonostante la combinazione di diverse terapie disponibili. Modificata da <https://familyheart.org/>.

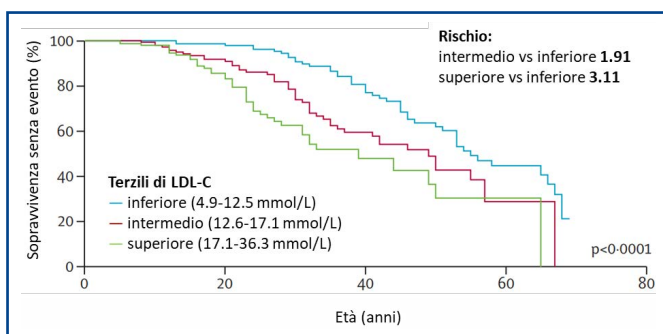


FIGURA 4 • Tempo di sopravvivenza libero da eventi cardiovascolari avversi maggiori stratificato per terzili di LDL-C non trattato. Modificata da Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet.* 2022; 399: 719-728.

vo, i pazienti HoFH sviluppano malattia coronarica clinicamente manifesta già in adolescenza e hanno ridotta aspettativa di vita (2, 8, 9).

Anche tra i pazienti con HoFH c'è una variabilità nel rischio cardiovascolare legata ai livelli basali di LDL-C: i pazienti con livelli di LDL-C nel terzile più alto (17,1-36,3 mmol/L) presentano eventi cardiovascolari più precocemente rispetto a pazienti HoFH con livelli di LDL-C nel terzile più basso (4,9-12,5 mmol/L) (10).

Questa variabilità può anche essere espressa in termini di mutazioni causative della pato-

logia: pazienti con HoFH che hanno almeno una variante nulla (quindi associati a livelli più elevati di LDL-C) hanno una sopravvivenza senza eventi cardiovascolari inferiore rispetto a pazienti HoFH che hanno solo varianti difettive (11).

Queste osservazioni supportano dunque la necessità di un approccio terapeutico precoce ed aggressivo in pazienti con HoFH allo scopo di ridurre quanto più possibile l'esposizione cumulativa di LDL-C (12) (Figura 6).

Uno studio ha valutato l'effetto della LDL-aferesi iniziata durante l'infanzia (età mediana 11 anni) sull'incidenza di eventi cardiovascolari comparandola con l'effetto della sola terapia farmacologica. La riduzione media delle concentrazioni plasmatiche di LDL-C tra il basale e il follow-up finale è stata maggiore nel gruppo sottoposto a LDL-aferesi (-55% vs -31%). I pazienti nel gruppo sottoposto a LDL-aferesi hanno mostrato una sopravvivenza senza malattia cardiovascolare aterosclerotica più lunga (30 anni vs 23 anni di età, HR 0,52 [IC 95% 0,32-0,85]) e una sopravvivenza libera da morte cardiovascolare più lunga (HR 0,03 [0,002-0,4295]). La morte car-

diovascolare è stata più comune nel gruppo sottoposto a sola farmacoterapia rispetto al gruppo sottoposto a LDL-feresi (8% vs 1%; $p=0,010$), mentre l'età mediana al momento dell'intervento di bypass aorto-coronarico era

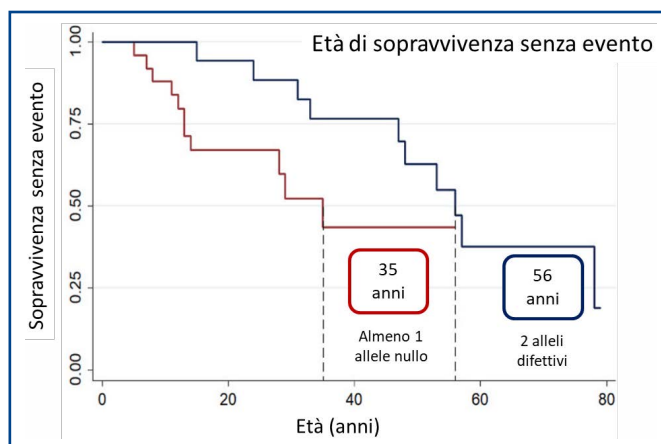


FIGURA 5 • Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da malattie cardiovascolari dalla nascita nei pazienti con HoFH in base al tipo di mutazione. Linea rossa: casi con almeno una variante nulla; linea blu: casi con 2 varianti difettive. Modificata da Alonso R, Arroyo-Olivares R, Diaz-Diaz JL, et al. Improved lipid-lowering treatment and reduction in cardiovascular disease burden in homozygous familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART follow-up study. *Atherosclerosis*. 2024; 393: 117516.

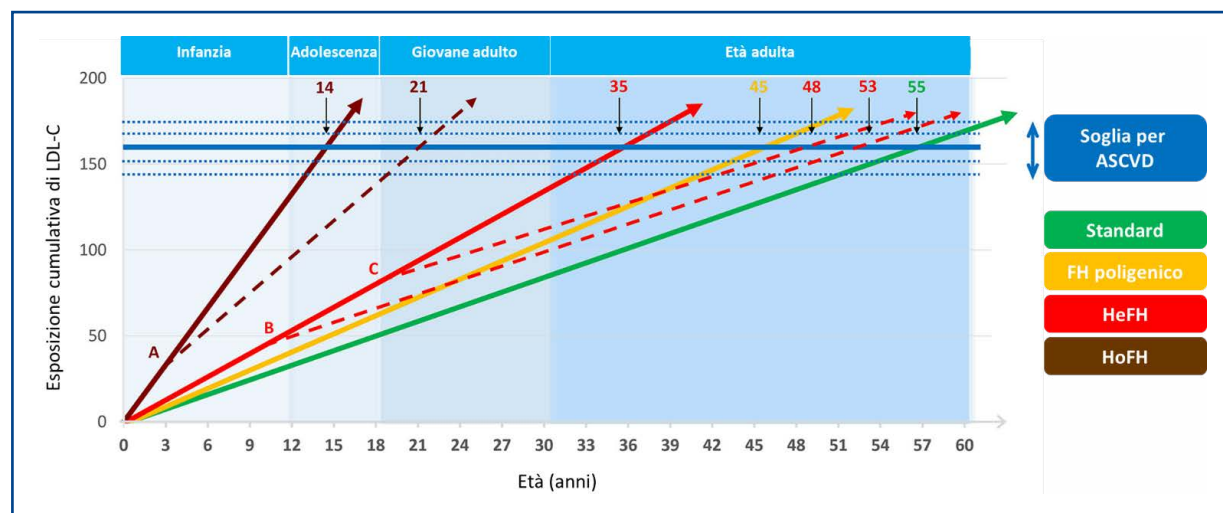


FIGURA 6 • Esposizione cumulativa di LDL-C in individui con o senza FH in funzione dell'età di inizio della terapia con statine. Standard: rischio della popolazione generale inclusi fattori di rischio secondari standard; FH poligenico: popolazione non-FH con rischio aumentato; HeFH: FH eterozigote; HoFH: FH omozigote. A) indica HoFH con trattamento iniziato all'età di 2-3 anni; B) indica HeFH con trattamento iniziato all'età di 8-10 anni; C) indica HeFH con trattamento iniziato all'età di 18 anni. La linea continua rappresenta il paziente non diagnosticato o non trattato in quella classe; la linea tratteggiata rappresenta il paziente che inizia il trattamento prima dell'insorgenza di ASCVD a diverse età. Modificata da Horton AE, Martin AC, Srinivasan S, et al. Integrated guidance to enhance the care of children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: Practical advice for the community clinician. *J Paediatr Child Health*. 2022; 58: 1297-1312.

inferiore nel gruppo sottoposto a LDL-afèresi delle lipoproteine rispetto al gruppo sottoposto a sola farmacoterapia (15,0 anni [IQR 12,0-24,0] vs 30,5 anni [19,0-33,8]; $p=0,037$). Questi dati dimostrano chiaramente che l'inizio della terapia con LDL-afèresi in età pediatrica, prima dell'insorgenza di ASCVD clinicamente evidente, è associato a un rischio significativamente e clinicamente inferiore di ASCVD e morte cardiovascolare rispetto al trattamento farmacologico (13). Ciò fornisce un supporto fondamentale alla raccomandazione di iniziare la terapia con LDL-afèresi in giovane età nei pazienti con HoFH, in aggiunta alla terapia farmacologica, allo scopo di ottenere una significativa riduzione dei livelli di LDL-C e una conseguente riduzione dell'esposizione cumulativa, che si associa a una riduzione del rischio cardiovascolare.

L'analisi di dati provenienti dal registro HICC (*HoFH International Clinical Collaboration*) ha anche mostrato che i pazienti HoFH che assumono una terapia di combinazione ottengono come atteso riduzioni maggiori dei livelli di LDL-C e che maggiore è il numero di farmaci ipolipemizzanti assunti, maggiore è la riduzione. Ad esempio, mentre con la monoterapia si osservano riduzioni pari al 30%,

la combinazione di due trattamenti permette di ottenere riduzioni del 45% fino a 87% quando vengono usate combinazioni di 5 trattamenti ipolipemizzanti (*Figura 7*). La percentuale di pazienti che raggiungono l'obiettivo di LDL-C raccomandato aumenta con il numero di farmaci ipolipemizzanti usati (10). Un recente studio che ha analizzato dati provenienti dal registro HICC di pazienti con HoFH diagnosticati/seguiti dopo il 2010, in un'epoca in cui terapie più moderne (statine ad alte dosi, PCSK9, LDL-afèresi, altri farmaci lipidici innovativi) sono diventati più ampiamente disponibili (9). L'età mediana di evento cardiovascolare fatale resta molto precoce (37 anni), nonostante siano stati diagnosticati a un'età media di 12 anni (5-24 anni). Rispetto al gruppo di pazienti in vita, i pazienti deceduti mostrano un valore medio di LDL-C basale (non trattato) e post-trattamento più elevato e più frequentemente sono portatori di almeno una variante nulla (9). Il numero di farmaci utilizzati per il trattamento di questi pazienti andava da zero (nel 14% dei casi) a 4 (8%), con il 65% dei pazienti deceduti che riceveva un trattamento con ≤ 2 farmaci ipolipemizzanti. Questo studio rafforza l'idea che prima si inizia una terapia intensi-

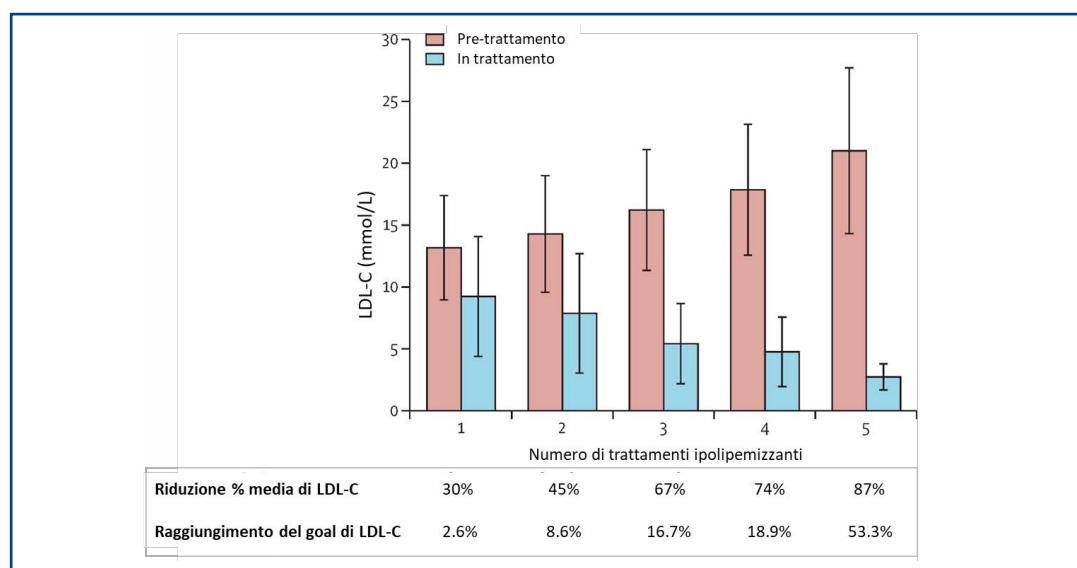


FIGURA 7 • Livelli di LDL-C non trattati e livelli più bassi di LDL-C raggiunti durante il trattamento, in funzione del numero di trattamenti ipolipemizzanti (inclusa l'afèresi). Modificata da Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. *Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study*. *Lancet*. 2022; 399: 719-728.

va, maggiore è la probabilità di modificare la traiettoria della malattia. Inoltre, sottolinea la necessità di approcci combinati e aggressivi (farmaci ipolipemizzanti classici, LDL-aferei, nuovi farmaci efficaci in pazienti con HoFH) per cercare di rallentare quanto più possibile la progressione della malattia.

Nonostante queste considerazioni, uno studio recente su una coorte di 331 pazienti con HoFH ha dimostrato che non sono ancora trattati in modo adeguato nella pratica clinica: il 52,9% dei pazienti è in terapia con uno o al massimo due farmaci ipolipemizzanti e la maggior parte (67,4%) presenta malattia cardiovascolare conclamata. L'analisi di un sottogruppo di pazienti di età inferiore ai 18 anni ha dimostrato un maggiore utilizzo di statine ad alta intensità e un più frequente impiego della LDL-afesi in aggiunta alla terapia ipolipemizzante rispetto all'intera coorte analizzata (14).

■ CONCLUSIONI

Il modello di esposizione temporale a LDL-C consente di quantificare il rischio nei pazienti con HoFH, sottolineando l'importanza della diagnosi precoce e del trattamento intensivo fin dall'infanzia. Sebbene negli ultimi 3-4 decenni la sopravvivenza dei pazienti con HoFH sia aumentata in modo significativo, lo sviluppo di nuovi farmaci efficaci per questi pazienti, adulti e bambini, può consentire di ridurre precocemente e drasticamente l'esposizione cumulativa, migliorando ulteriormente la condizione dei pazienti. Le politiche di screening e l'accesso a terapie innovative sono fondamentali per ridurre il *burden* cumulativo e migliorare la sopravvivenza. I dati reali e longitudinali su pazienti con HoFH rimangono relativamente scarsi, soprattutto nel contesto delle nuove terapie, ma studi di simulazione con combinazioni di farmaci efficaci indicano la possibilità di rallentare in modo significativo la progressione della malattia. Infatti, anche se non tutti gli aspetti del danno vascolare sono reversibili, la riduzione precoce dell'esposizione a livelli molto elevati di LDL-C è cruciale per il trattamento di questa patolo-

gia. Rimane essenziale il ruolo dei registri internazionali, che consentono di accumulare dati e valutare l'impatto reale dei trattamenti moderni.

■ BIBLIOGRAFIA

1. 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*. 2023; 44: 2277-2291. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>
2. 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: e029175. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.029175>
3. Ference BA, Braunwald E, Catapano AL. The LDL cumulative exposure hypothesis: evidence and practical applications. *Nat Rev Cardiol*. 2024; 21: 701-716. <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01039-5>
4. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009; 50 Suppl.: S172-S177. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>
5. Ference BA, Yoo W, Alesh I, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 2631-2639. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.017>
6. Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2578-2589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>
7. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012; 223: 262-268. [https://doi.org/S0021-9150\(12\)00133-5](https://doi.org/S0021-9150(12)00133-5) [pii] 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.019
8. Alonso R, Diaz-Diaz JL, Arrieta F, et al. Clinical and molecular characteristics of homozygous familial hypercholesterolemia patients: Insights from SAFEHEART registry. *J Clin Lipidol*. 2016; 10: 953-961. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.04.006>
9. Mulder J, Reijman MD, Kusters DM, et al. Homozygous Familial Hypercholesterolemia Is a Life-Limiting Condition: Medical Life-Trajectories in the Post-2010 Era. *J Am Coll Cardiol*. 2025; 85: 1898-1903. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.04.005>

10. Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet*. 2022; 399: 719-728. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02001-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02001-8)
11. Alonso R, Arroyo-Olivares R, Diaz-Diaz JL, et al. Improved lipid-lowering treatment and reduction in cardiovascular disease burden in homozygous familial hypercholesterolemia: The SAFE-HEART follow-up study. *Atherosclerosis*. 2024; 393: 117516. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117516>
12. Horton AE, Martin AC, Srinivasan S, et al. Integrated guidance to enhance the care of children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: Practical advice for the community clinician. *J Paediatr Child Health*. 2022; 58: 1297-1312. <https://doi.org/10.1111/jpc.16096>
13. Reijman MD, Tromp TR, Hutten BA, et al. Cardiovascular outcomes in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia on lipoprotein apheresis initiated during childhood: long-term follow-up of an international cohort from two registries. *Lancet Child Adolesc Health*. 2024; 8: 491-499. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(24\)00073-7](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(24)00073-7)
14. Gu J, Ma X, Park J, et al. High burden of disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia despite recent advances in therapies and updated guidelines: A real-world study. *J Clin Lipidol*. 2025; 19: 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.11.004>