

Le presentazioni cliniche di HoFH

Maurizio Averna

Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro" (ProMISE), Istituto di Biofisica (IBF), Centro Nazionale della Ricerca (CNR), Palermo

La Ipercolesterolemia familiare Omozigote (HoFH) è una malattia genetica rara del metabolismo che viene trasmessa come tratto semidominante. Questo vuol dire che una coppia di genitori entrambi affetti da Ipercolesterolemia familiare Eterozigote semidominante (ADH o HeFH) hanno la probabilità di avere nella prole il 25% di figli affetti da HoFH. La prevalenza della HoFH stimata è tra di 1:200000 ad 1:400000 nelle differenti regioni geografiche ed è sicuramente più frequente della vecchia stima di 1:1000000. In Italia si stima che gli HoFH siano tra 140 e 150. Probabilmente l'aumento della consapevolezza e delle conoscenze sia dei medici che degli stessi pazienti ha determinato nelle ultime decadi una riduzione delle nascite di HoFH. Tuttavia in considerazione della letalità della malattia non identificata e/o non trattata e della disponibilità di almeno due terapie efficaci – lomitapide ed evinacumab – utilizzabili anche in combinazione ed in grado di ridurre i livelli di LDL-colesterolo talvolta nel range della normalità, diventa necessario che i pediatri, i medici di famiglia, i cardiologi e gli altri specialisti conoscano le presentazioni cliniche di questa malattia per evitare un ritardo diagnostico che potrebbe mettere a rischio la vita stessa di questi pazienti.

Le presentazioni cliniche dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) si manifestano con malattia aterosclerotica cardiovascolare (ACVD) precoce e in rapida progressione, elevati livelli di colesterolo LDL (spesso superiori a 400 mg/dL) fin dalla nascita, e la presenza di depositi di colesterolo in vari tessuti come xantomi tendinei (sulla superficie dorsale dei tendini estensori delle mani dei gomiti e sui tendini d'Achille), xantelasmi (sottocutanei sulle palpebre) e arco corneale lipidico che ha una elevata sensibilità diagnostica se presente nei giovani (età inferiore ai 40 anni). I segni clinici, dovuti all'accumulo di e le manifestazioni cardiovascolari della malattia aterosclerotica colesterolo sono più evidenti e precoci rispetto alla forma eterozigote con rischio elevato di eventi coronarici nelle prime due decadi di vita. Nella coorte italiana di pazienti HoFH una percentuale pari a circa il 14% ha livelli di LDL-colesterolo inferiori al cut-off di 400 mg/dL, che possono essere scambiati facilmente per HeFH gravi (*Figura 1*).

Le manifestazioni cliniche cardiovascolari sono il risultato della aterogenesi accelerata e precoce che caratterizza la Ipercolesterolemia familiare omozigote. Gli elevatissimi livelli di LDL-colesterolo fin dalla nascita vengono intrappolati e si accumulano all'interno delle pareti vascolari dando origine alle placche ateromasiche che nella loro progressione determinano occlusione del lume vascolare (coronarico) sia per stenosi anatomica che per oc-

Autore corrispondente

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

HoFH coorte italiana	
	LDL-C
True HoFH	308-1081 mg/dl
CHE	275-1098 mg/dl
in 6 HO, 9 CHE and 3 DHE (14.4%)	266-394 mg/dl

FIGURA 1 • HoFH coorte italiana. *Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features.* Bertolini S, Calandra S, Arca M, Aversa M, Catapano AL, Tarugi P. *The Italian Study Group of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Atherosclerosis.* 2020; 312: 72-78.

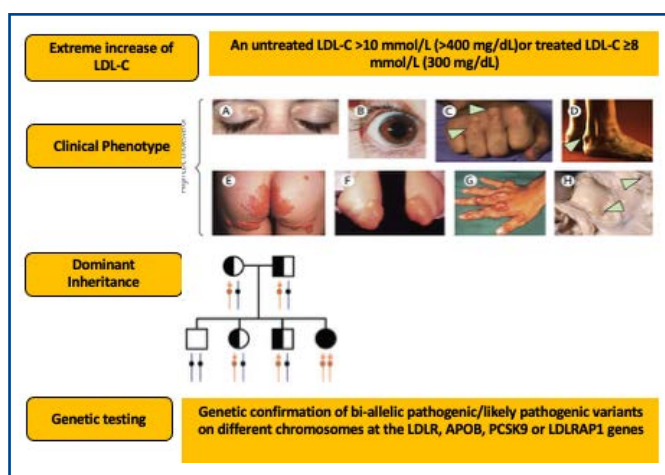


FIGURA 2 • Diagnosis of HoFH.

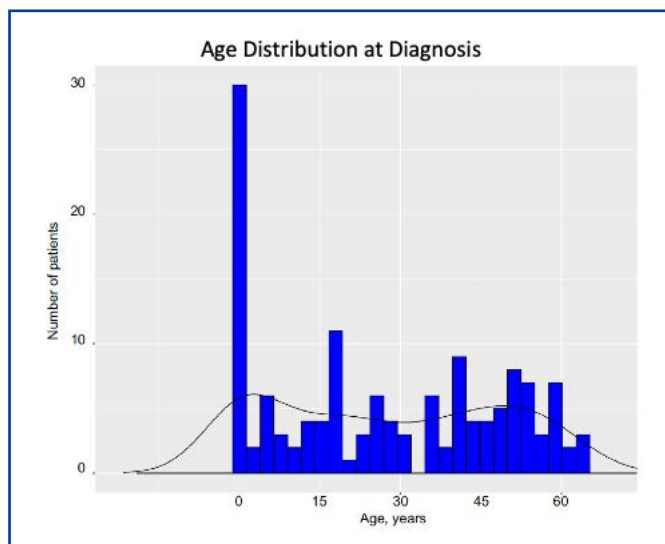


FIGURA 3 • Age Distribution at Diagnosis. *Clinical Characteristics of Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan. A Survey Using a National Database.*

clusione trombotica e le conseguenti manifestazioni cliniche (angina ed infarto). Il modello della Ipercolesterolemia familiare omozigote rappresenta la prova più chiara del rapporto di causalità del colesterolo nei riguardi delle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica (ASCVD): in un bambino HoFH con cardiopatia ischemica non sono presenti altri fattori di rischio cardiovascolari se non i livelli elevatissimi di LDL-colesterolo.

La diagnosi di HoFH è una diagnosi pediatrica che viene fatta per “pattern recognition”: il medico riconosce immediatamente la malattia (se la conosce) essenzialmente da due elementi:

- 1) il fenotipo biochimico e cioè i livelli di LDL-colesterolo superiori a 400 mg/dl;
- 2) il trait patognomiconico più riconoscibile alla vista e cioè gli xantomi.

Dopo questi primi due step diagnostici, il medico valuterà la famiglia per evidenziare la modalità di trasmissione del fenotipo ipercolesterolemico e la presenza di malattia cardiovascolare prematura. La conferma diagnostica sarà data dal risultato dell’analisi genetica che identificherà la mutazione responsabile del fenotipo HoFH dominante o recessivo nei geni candidati che sono per la ADH, il gene del recettore LDL (**LDLR**) il gene che codifica per ApoB (**APOB**) ed il gene che codifica per PCSK9 (**PCSK9**) mentre per la forma recessiva ARH il gene che codifica per la LDLRAP1 (**ARH**) (Figura 2). Tuttavia, se analizziamo i dati di registro la diagnosi di HoFH ha un andamento bimodale e cioè presenta un picco diagnostico in età “pediatrica” ed un secondo picco in età giovane-adulta (Figura 3). I livelli medi di LDL-colesterolo dei casi diagnosticati in età pediatrica sono più alti di quelli diagnosticati in età più avanzata e cioè in altre parole i casi più gravi sono diagnosticati più precocemente. Questo dato è rilevante perché ha una base fisiopatologica. I pazienti con HoFH possono essere classificati in LDL-receptor null o LDL-receptor defective sulla base della funzione residua del recettore per effetto della mutazione genica: nei null la mutazione provoca una residua funzione recettoriale

inferiore al 5% mentre nei defective la funzione residua può arrivare al 35%. Questo si traduce in livelli medi di LDL-colesterolo significativamente più alti nei nulli con una evidente accelerazione dei processi di malattia che porta nei pazienti non trattati ad una precoce morbilità e mortalità. Va ricordato inoltre che i pazienti portatori della forma recessiva di Ipercolesterolemia familiare (ARH), prevalente in Sardegna, sono molto simili in termini di livelli di LDL-colesterolo ed outcome clinico ai pazienti portatori della forma dominante ma LDL-receptor defective (Figura 4). Tuttavia, specie per le forme “mild” di HoFH il fenotipo biochimico può non rappresentare il primo step diagnostico e la presentazione clinica che fa partire il ragionamento diagnostico può essere prevalentemente cardiologica. Sono stati descritti in letteratura casi pediatrici nei quali la manifestazione all’esordio che aveva poi fatto partire il ragionamento diagnostico era di tipo cardiologico. Sintomi quali l’angina da sforzo in età pediatrica devono far sospettare la HoFH così come la presenza di malattia aterosclerotica polivascolare e cioè stenosi carotidee, coronariche e dell’aorta addominale. Un segno clinico di rilievo è il soffio sul focolaio auscultatorio della valvola aortica che in associazione ai livelli elevati di LDL-colesterolo deve far porre il sospetto diagnostico di HoFH. La stenosi aortica valvolare e sopralvalvolare rappresenta infatti una frequente complicanza extra-coronarica della FH sia etero che omozigote. L’ipercolesterolemia familiare, infatti, si associa a un aumento del rischio di stenosi valvolare aortica (SVA) e sopralvalvolare aortica (SVAS); la forma anatomopatologica più frequente è in particolare la stenosi aortica calcifica. Nei pazienti con FH, sia omozigote che eterozigote, la calcificazione dei lembi valvolari è più frequente e la presenza di stenosi valvolare calcifica in età pediatrica deve far porre il sospetto di HoFH.

È interessante il dato che nel post-trapianto di fegato, la normalizzazione del profilo lipidico dei bambini HoFH non sembra influenzare la progressione della malattia valvolare.

In molte serie di casi di HoFH pediatrici pubblicati, la prima presentazione clinica che porta il piccolo paziente al medico è di tipo cardiovascolare. Sono stati descritti come motivo di referral al cardiologo la presenza di angina da sforzo che ha determinato la esecuzione di un esame coronografico che ha poi messo in evidenza stenosi coronariche singole o multiple. In altri casi la presenza di soffio sulle carotidi ha permesso di rilevare una severa aterosclerosi carotidea. In altri casi nei

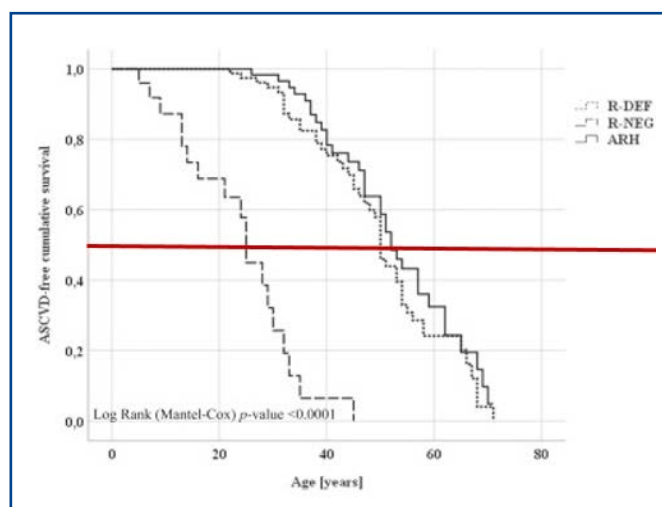


FIGURA 4 • Kaplan-Meier plot of ASCVD event-free survival in R-NEG and R-DEF/ADH patients and in ARH patients. Atherosclerosis. 2020; 312: 72-78.

piccoli pazienti una malattia polivascolare che interessava più distretti arteriosi.

La diagnosi di HoFH come già detto è una diagnosi pediatrica, tuttavia i casi meno gravi come fenotipo biochimico possono sfuggire alla diagnosi precoce ed essere diagnosticati in età adulta. Questo avviene per le forme mild di HoFH perché portatori di mutazioni defective con una funzione residua recettoriale che determina livelli di LDL-C al di sotto dei canonici 400 mg/dl. Questi HoFH “mild” potrebbero essere considerati HeFH o addirittura potrebbero non essere diagnosticati come FH. In linea teorica la diagnosi potrebbe essere fatta in setting cardiologici di acuti come le unità coronariche dove sappiamo essere più alta la prevalenza di FH. Quanto detto si applica molto bene alle presenta-

zioni spesso tardive ma di solito cardiologiche della forma recessiva di omozigosi, la ARH, che è molto frequente in Sardegna.

In conclusione va sottolineato come grazie alle terapie oggi a disposizione per il trattamento dei pazienti HoFH pediatrici, è necessario fare diagnosi il più precocemente possibile.

■ 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 (25): 2277-2291.
2. Goel M, Bhatia S, Arand C, Shafi I, Ahluwalia N, Sassalos P, Al Ahmadi M, Afonso L, Balakrishnan PL, Acute Coronary Syndrome in a 9-Year-Old Girl With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *JACC Case Rep*. 2024; 29: 102417.
3. Bélanger AM, Akioyamen LE, Ruel I, Hales L, Genest J. Aortic stenosis in homozygous familial hypercholesterolaemia: a paradigm shift over a century. *Eur Heart J*. 2022; 43 (34): 3227-3239.
4. Kalsi H, Singla A, Kaur S, Verma A, Woldehana NA, Rustagi S, Singh MP. Early-onset familial hypercholesterolemia: A case of extensive xanthomas and premature coronary artery. *Disease Clin Case Rep*. 2024; 12: e9492.
5. Gu J, Xinshuo M, Park J, Li Y, Sanchez RJ. High burden of disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia despite recent advances in therapies and updated guidelines: A real-world study. *Journal of Clinical Lipidology*. 2025; 1-71.
6. Bertolini S, Calandra S, Arca M, Aversa M, Catapano AL, Tarugi P. The Italian Study Group of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis*. 2020; 312: 72-78.
7. Eisenberg S, Gold D, Mehta PK, Leshnower B, Sperling LS. Supravalvular Aortic Stenosis in Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Contemporary Management. *J Am Coll Cardiol Case Rep*. 2024; 29: 102342.