

Ridefinizione genetico-fenotipica e nuove prospettive terapeutiche in un paziente con ipercolesterolemia familiare: dal genotipo composito alla medicina di precisione

Arianna Toscano, Noemi Maggio, Giuseppe Mandraffino

Lipid Center Messina

Il caso del signor G.G., oggi settantunenne, rappresenta in modo emblematico come il progresso nello studio delle varianti patogeniche e la nuova interpretazione genetico-fenotipica dell'ipercolesterolemia familiare (FH) abbiano modificato profondamente il percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti con forme severe di dislipidemia ereditaria.

Nel 2011, il paziente giungeva alla nostra osservazione già in prevenzione secondaria, con una storia clinica complessa, segnata da una dislipidemia severa a esordio giovanile, manifestazioni fisiche tipiche di lunga data, e malattia cardiovascolare precoce.

Il paziente riferiva riscontro giovanile (primo riscontro all'età di 24 anni) di ipercolesterolemia marcata, (esibiva un profilo lipidico naïve con valori di colesterolo totale pari a 429 mg/dL, trigliceridi 103 mg/dL, HDL colesterolo 47 mg/dL, e LDL-C pari a 361 mg/dL. Mostrava altri profili incompleti con valori di colesterolemia totale superiori a 500

mg/dL, e di colesterolemia LDL in corso di trattamenti ipolipemizzanti non dettagliati (ricordava simvastatina e atorvastatina, assunte in modo continuativo).

Nel tempo, il quadro clinico si è arricchito di segni cutanei e tendinei caratteristici: xantelasmi palpebrali multipli e xantomi tendinei, rimossi chirurgicamente per motivi estetici e funzionali. Negli anni successivi è, inoltre, comparso un arco corneale bilaterale, ben evidente all'esame obiettivo e segno di lunga esposizione a ipercolesterolemia severa (*Figura 1*).

Nonostante il ricorso alle terapie ipolipemizzanti disponibili – simvastatina dapprima, atorvastatina successivamente – il paziente ha osservato scarsa riduzione dei valori lipemici, e all'età di 45 anni (1998), è incorso in infarto miocardico acuto (IMA), trattato con successo mediante PTCA e stenting coronarico.

La storia familiare risultava altrettanto suggestiva: padre deceduto a 62 anni per evento cardiovascolare acuto; madre e le due sorelle dislipidemiche ed in trattamento.

Al primo accesso presso la nostra Unità Operativa, il calcolo del punteggio secondo Dutch

Autore corrispondente

Giuseppe Mandraffino
E-mail: gmandraffino@unime.it

Lipid Clinic Network (DLCN) risultava pari a 19, suggerendo diagnosi certa di ipercolesterolemia familiare (FH).

In accordo con le opportunità di trattamento disponibili all'epoca, al paziente (che al momento della prima visita assumeva atorvastatina 40 mg e presentava valori di LDL-C pari a 196 mg/dL) è stato proposto adeguamento della strategia ipolipemizzante con aggiunta di ezetimibe e incremento del dosaggio di atorvastatina – che ben tollerava – da 40 a 80 mg/die. Sin dal primo controllo ematochimico successivo alla rettifica i valori di LDL colesterolo si sono attestati intorno a 160 mg/dL (Δ rispetto a baseline -55%).



FIGURA 1

Alla luce della storia clinica e familiare, veniva quindi posta indicazione all'esecuzione di analisi genetica, eseguita mediante pannello LIPID inCode (GENinCode).

L'indagine genetica ha permesso di identificare due varianti sul gene LDLR e una sul gene APOB. La prima, c.2140+1G>T, localizzata in una regione intronica del gene LDLR, è risultata patogena. La seconda, c.1691A>G (p.Asn564Ser), comporta una sostituzione amminoacidica a livello dell'esone 11, ed è stata classificata come probabilmente patogena. È stata inoltre rilevata una terza variante, c.4299G>A (p.Ser1433=), sul gene APOB, di significato incerto, ma potenzialmente in grado di influire sull'assemblaggio e il metabolismo delle lipoproteine.

Sulla base delle conoscenze disponibili all'epoca, il paziente veniva inizialmente classificato come eterozigote composto (HeFH) con doppia variante sul gene LDLR, associata a una variante di significato clinico incerto in APOB.

Tale interpretazione, sebbene coerente con i criteri genetici allora in uso, non spiegava completamente la gravità fenotipica e la non ottimale risposta terapeutica osservate sin dall'età giovanile.

Nel corso degli anni, il paziente era stato sottoposto a diverse strategie terapeutiche secondo le migliori evidenze disponibili: inizialmente con statina (simvastatina, atorvastatina) in monoterapia, successivamente anche in associazione con ezetimibe, ma con riduzioni solo parziali dei livelli di LDL-C e senza mai raggiungere il goal di trattamento. Nonostante l'aderenza ottimale e un follow-up regolare, nel 2015 il paziente ha presentato un secondo evento cardiovascolare, con necessità di nuova rivascolarizzazione coronarica e successivo impianto di defibrillatore cardioverter impiantabile (ICD) per prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

Questo episodio ha ulteriormente evidenziato la persistenza di un rischio cardiovascolare residuo elevato, difficilmente controllabile con le terapie convenzionali allora disponibili.

Dal 2016 al paziente è stata data l'opportunità di aggiungere al trattamento standard ad alta efficacia che avrebbe proseguito (atorvastatina 80 mg ed ezetimibe 10 mg) anche evolocumab 140 mg s.c. ogni due settimane.

Nel regime di questa terapia di triplice combinazione si è osservata una riduzione significativa e stabile dell'LDL-C, con valori stabilmente compresi tra 90 e 96 mg/dL (Δ -43%; riduzione globale media rispetto baseline -74%), mantenuti nel tempo e senza eventi avversi clinicamente rilevanti.

Nel corso del follow-up successivo, il paziente ha tuttavia riferito mialgie diffuse ricorrenti, che hanno progressivamente interferito con la qualità della vita, richiedendo un adattamento terapeutico con riduzione della dose di atorvastatina (farmaco preferito dal paziente) da 80 mg a 40 mg/die; dopo la variazione di regime, si è registrato un nuovo incremento dei livelli di LDL-C, seppur contenuto, con valori stabilmente compresi tra 100 e 110 mg/dL, persistendo seppur più limitata la ricorrenza di fastidi muscolari.

La modifica terapeutica, pur clinicamente op-

portuna, ha avuto un impatto psicologico rilevante.

Il paziente, da anni impegnato in un percorso di trattamento intensivo e fortemente consapevole del proprio rischio cardiovascolare, ha vissuto la risalita dei valori lipidici come un segnale di regressione.

La percezione di “perdita del controllo metabolico” ha riattivato ansia e preoccupazione per un possibile nuovo evento ischemico, sensazioni amplificate dal ricordo degli episodi cardiovascolari precedenti e dalla necessità di più stretto follow-up e ulteriori accertamenti data la marcata distanza dal target.

Superando il pregiudizio ed il timore da parte del paziente nei confronti di ulteriore rettifica della terapia, si è concordata la modifica della terapia di fondo sostituendo atorvastatina 40 mg con rosuvastatina 20 mg; da quel momento e fino al più recente controllo i valori di LDL colesterolo si sono confermati in una finestra tra 91 e 98 mg/dL, con risoluzione della sintomatologia mialgica lamentata negli ultimi due anni.

Benchè tale risultato sia anche il migliore raggiunto dall’inizio del trattamento polifarmacoterapico, consistendo in una riduzione

rispetto al baseline superiore al 70%, il paziente (HoFH in prevenzione secondaria con localizzazione aterosclerotica multidistrettuale, due eventi cardiovascolari maggiori e malattia ostruttiva residua coronarica) risulta distante dall’obiettivo metabolico ancora di circa il 50%.

La reale svolta nella storia clinica di questo paziente non è però derivata dall’introduzione di un singolo farmaco, ma dalle nuove indicazioni e dalla ridefinizione genetico-fenotipica dell’ipercolesterolemia familiare.

L’aggiornamento dei criteri diagnostici ha permesso di riconoscere come HoFH una condizione a lungo considerata una forma eterozigote severa, offrendo una spiegazione coerente all’elevato carico lipidico e alla relativa refrattarietà terapeutica, e la possibilità di accedere a terapie LDLR-indipendenti.

Questo cambiamento di prospettiva rappresenta non solo un passaggio evolutivo nella gestione clinica, ma anche una riqualificazione del vissuto del paziente, che trova finalmente un significato chiaro alla propria storia di malattia e una nuova direzione di trattamento fondata sull’evidenza e sulla precisione biologica.