

“HoFH2days”, 3 e 4 Aprile 2025, Palermo

Carola Gagliardo

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

L'ormai ben consolidato appuntamento annuale de “HoFH2days” si è questa volta tenuto a Palermo, nelle giornate del 3 e 4 Aprile 2025. L'evento si è aperto con la lettura sulla Ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) del Prof. Averna, ordinario presso l'Università degli Studi di Palermo, che ha permesso un immediato focus sul topic in oggetto, *in primis* rispolverando quanto ormai ben consolidato sulla diagnosi clinica e genetica della malattia. “L'HoFH è un disordine raro del metabolismo lipidico, caratterizzato da una severa ipercolesterolemia (con livelli di LDL-C estremamente elevati, diagnostici >400 mg/dL) 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”. Ci si è successivamente soffermati su quanto e molto si è fatto e quanto si possa ancora fare per la diagnosi. Il gruppo italiano in questo panorama è riuscito 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%). È stato inoltre citato lo

screening neonatale, che si spera a breve verrà introdotto in alcune regioni italiane ma anche nei paesi extra-UE. Cita un articolo del Global Heart Journal: “*It is time to screen for HoFH in USA*”.

Sono stati sin da subito citati degli “highlights” circa le ultime evidenze:

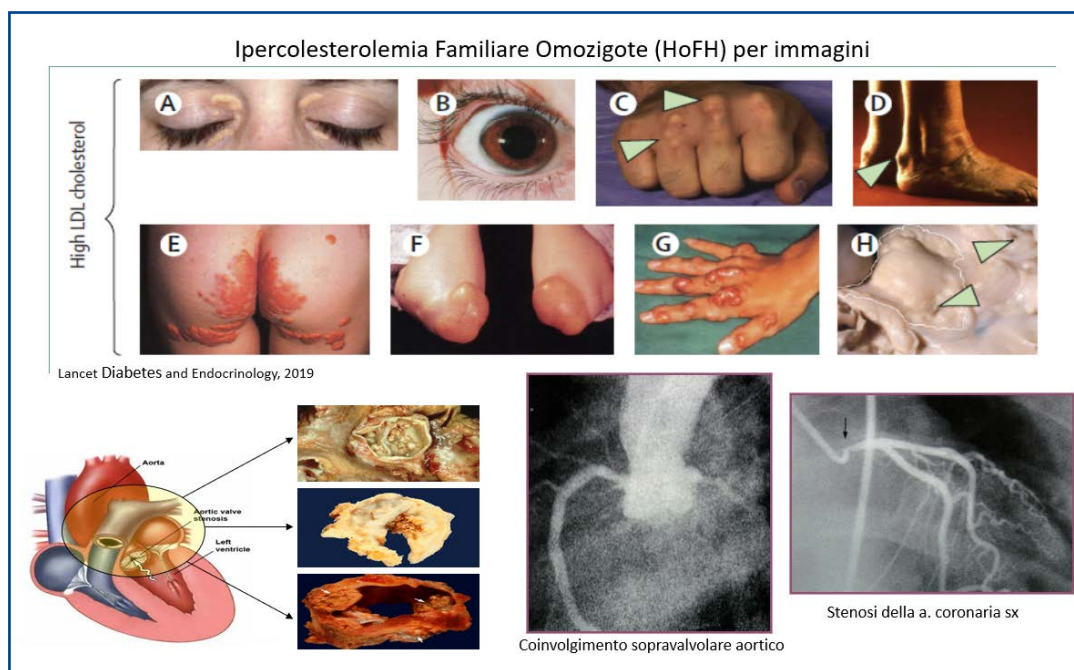
- Il rischio cardiovascolare più alto nella donna rispetto che nell'uomo per livelli di LDL-C estremamente alti.
- Nei bambini con LDL-C >300 mg/dL, nonostante il trattamento ottimale, l'aferesi dovrebbe essere considerata.
- I pazienti con mutazioni LDL-R null hanno una prognosi peggiore.

La *lecture* del Prof. Averna è stata seguita dall'introduzione al “Documento di consenso della SISA sull'FH” da parte del Prof. Catapano, nome di spicco delle società nazionali ed internazionali sull'aterosclerosi. Tale lavoro è stato creato per offrire una guida pragmatica per l'inquadramento, diagnosi e terapia della patologia, sia per i lipidologi che per gli altri medici non specialisti di settore, che possono quindi avere una idea chiara di come approcciarsi a questa patologia. Tale lavoro ci si auspica che sia il primo di una lunga serie di nuovi consensi da parte della SISA.

La clinica della HoFH – ci ricorda il Prof. Cefalù nella sua trattazione – riconosce dei segni di deposizione di colesterolo, patognomonici della malattia e che non si possono ad

Autore corrispondente

Carola Maria Gagliardo
E-mail: carola.gagliardo@libero.it



oggi non riconoscere. Tra questi gli xantomi tendinei, l'arco corneale completo, la stenosi sopralvalvole aortica, associati ai livelli di LDL-C estremamente elevati.

Grazie alla Prof.ssa Fortunato, si è approfondito l'argomento della diagnosi genetica dei pazienti e descritta in maniera chiara la nuova nomenclatura.

“Fare diagnosi genetica significa poter dare una prognosi alla malattia”. È quanto è stato ribadito anche dal Prof. Arca che, ad apertura dei lavori della seconda giornata, si è concentrato sul tema dei pazienti affetti da ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH), disordine ancora più raro (<1%) ma che rappresenta una condizione seria che richiede una diagnosi precoce al fine di iniziare quanto prima una terapia ipolipemizzante quanto più aggressiva. La diagnosi genetica qui è ancora più indispensabile. Per questi pazienti il management clinico-terapeutico è migliorato nel corso degli anni, ma il raggiungimento dei goal terapeutici prefissati, a fronte di una terapia ottimizzata, è spesso ancora lontano. Ricordiamo come per questa popolazione di pazienti il goal di LDL da raggiungere sia ancora più stringente: negli adulti LDL-C <1,8 mmol/L (<70 mg/dL) e <1,4 mmol/L (<55

Genetic terminology	
Past terminology	New terminology
Mutation	Pathogenic variant
True homozygote	Biallelic identical variant - monogenic
Compound heterozygote	Biallelic different variants - monogenic
Double heterozygote	Digenic variants

mg/dL) se presenti fattori di rischio cardiovascolari o malattia coronarica conclamata. Nei bambini e adolescenti LDL-C <3 mmol/L (<115 mg/dL).

Un approccio pragmatico alla HoFH viene suggerito dal crescente impiego di tecniche di imaging cardiovascolare sempre più accurate nella rilevazione precoce della malattia aterosclerotica e nella stima della gravità. Il ruolo dell'imaging vascolare è stato magistralmente passato in rassegna dal Prof. Baldassare, uno dei massimi esperti di settore, con focus sull'ecocolor-doppler dei tronchi sovra-aortici in quanto tecnica semplice, a basso costo, che permette di ottenere in poco tempo dati su spessore, volume ed ecolucenza della placca aterosclerotica, utili nel follow-up.

In diverse trattazioni sono stati successivamente ripresi dati di ecocardiografia transtoracica e transesofagea, Angio Tc coronarica con il calcolo del Calcium Score e di RM ad alta risoluzione. Tali tools sono stati descritti da parte del Prof. Calabrò per trattare la valutazione della stenosi sopra-valvolare aortica, che rimane ad un elemento clinico della patologia che, a fronte del raggiungimento di goal di LDL-C sempre più ambiziosi grazie alle nuove strategie terapeutiche, non sembra regredire una volta instauratasi.

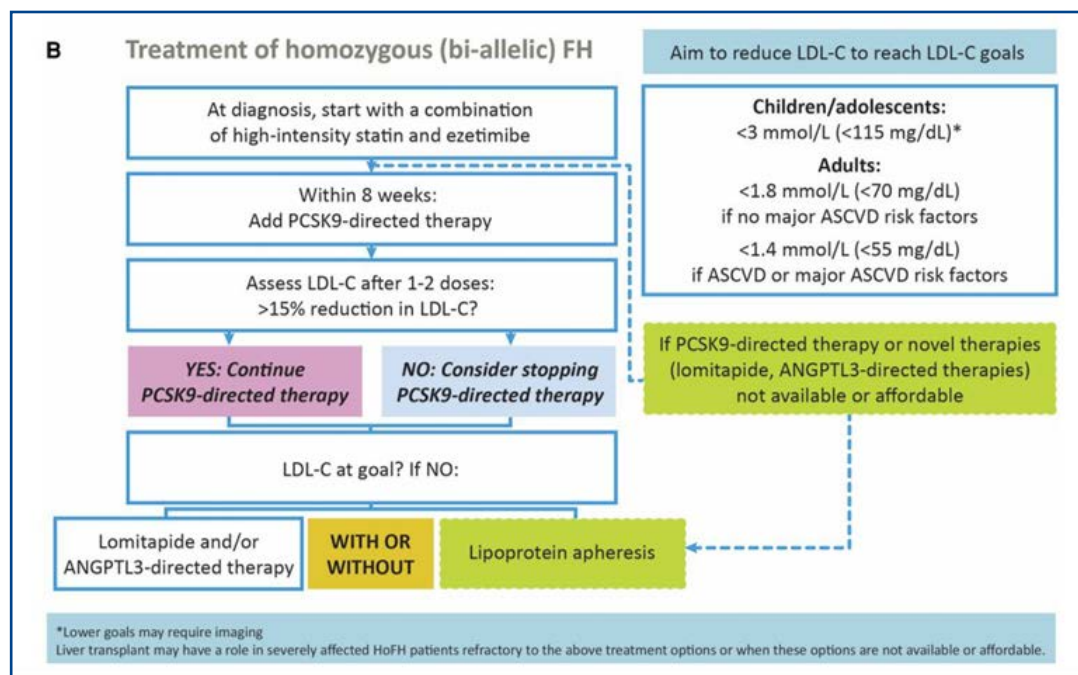
L'ecocardiogramma transtoracico ed il calcolo del Calcium Score sono stati oggetto di discussione della "Real World Experience" della giornata del 4 Aprile, quali metodi validi e da integrare, rispetto all'età del paziente, per potere fornire allo specialista dati clinici necessari ai fini di indirizzare la terapia, sia per poter convogliare l'attenzione del paziente su dati tangibili circa cosa la malattia può provocare se non trattata adeguatamente. A questo proposito la Dott.ssa Grigore ha riportato esperienze di pazienti che soltanto davanti al dato di imaging hanno deciso di sottoporsi ad un determinato trattamento.

Il determinante maggiore nella progressione della malattia aterosclerotica, oltre ai livelli

di LDL-C, è il tempo di esposizione a determinati livelli di LDL-C. Se da una parte l'età e dunque la durata dell'esposizione influiscono negativamente sulla prognosi, da diversi studi è emerso quanto un inizio precoce della terapia ipolipemizzante possa far regredire la placca aterosclerotica, poiché ancora capace di agire riducendo il core lipidico "soffice" della placca stessa.

"La fidelizzazione del paziente è necessaria affinché inizi quanto prima la terapia e ne sia aderente" - afferma quindi la Prof.ssa Suppressa. Un adeguato trattamento del paziente non può andare in deroga alla necessaria, seppur talvolta sottovalutata, aderenza alla terapia dietetica. La trattazione della Prof.ssa Carubbi ha infatti sottolineato quanto in pazienti affetti da patologie metaboliche rare quali la HoFH e la Sindrome iperchilomicronemica familiare (FCS), una dieta bilanciata, quale quella mediterranea, ed ipolipidica sia la base su cui ad inserire la terapia farmacologica. L'introito di lipidi dovrebbe essere ridotto al di sotto del 20% del fabbisogno calorico, prediligendo fibre, legumi ed alimenti poco raffinati.

Parte della prima giornata e argomento trainante della seconda è stata la trattazione della



terapia della HoFH e degli strumenti a nostra disposizione. Ricordando lo schema diagnostico delle linee guida del 2023 dell'ESC (di seguito riportata la flow-chart) la Prof.ssa Corsini ha quindi introdotto aspetti di farmacologia clinica. La prima linea è sempre rappresentata dalla associazione statina ad alta efficacia+ ezetimibe. I PCSK9i possono essere associati già sin dalle 8 settimane successive.

Questi farmaci sono tuttavia LDL-recettore dipendenti e dunque poco o non efficaci nei pazienti con mutazioni genetiche determinanti attività residua nulla del recettore.

Mentre prima la LDL-afèresi era necessaria per raggiungere determinati goal di LDL [le raccomandazioni del 2023 indicano LDL <115 nei bambini e LDL <70 negli adulti], oggi si può e si cerca di puntare su nuove strategie terapeutiche quali la Lomitapide ed Evinacumab.

Prospettive future quali gli inibitori di CETP, terapia genica, RNA-based ANGPTL3i, PCSK9i permanente attraverso CRISPR/CAS9 o l'inibizione/silenziamento di Lp(a) sono ancora in corso di sperimentazione.

La trattazione della Prof.ssa Giammanco, continuando su tale scia, ha ricordato come la Lomitapide, grazie al suo meccanismo d'azione inibente la MTP intestinale ed epatica, abbia anche un ruolo nella FCS per la sua capacità di ridurre la secrezione di chilomicroni a livello intestinale e di VLDL a livello epatico.

La Prof.ssa Iannuzzo, nell'affrontare il tema dell'efficacia e sicurezza della Lomitapide, ha mostrato il susseguirsi di diversi studi a riguardo, citando lo studio Pan-Europeo "Efficacy and safety of lomitapide in homozygous familial hypercholesterolaemia: the pan-European retrospective observational study" di L. D'Erasmus et al., che ha mostrato che dopo una media di 19 mesi dal trattamento ad una posologia media di 20 mg, LDL-C si è ridotto di circa il 60% rispetto al basale. Importante outcome è stato quindi rappresentato dalla possibilità di interrompere la LDL afèresi nel 36,8% dei pazienti.

Studi di efficacia della Lomitapide nei soggetti pediatrici (5-17 anni) sono stati anche esposti dalla Prof.ssa Bonuomo, con eviden-

za di una riduzione media per tutte le classi di età di LDL-C < 53,5% e raggiungimento del target EAS 2023 per LDL-C (<115 mg/dL) nel 37,2% dei pazienti in qualsiasi momento fino alla settimana 24.

Il Prof. Averna ha poi illustrato come, partendo dall'evidenza nel campo della HoFH, grazie al trial disegnato dal gruppo italiano "Efficacy and Safety of Lomitapide in familial chylomicronemia syndrome" di AB Cefalù et al., la Lomitapide (*Lojuxta*) è stata inserita nell'elenco istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per il trattamento della sindrome da chilomicronemia familiare.

Tale terapia non è tuttavia scevra da effetti collaterali. La principale complicanza è infatti rappresentata dall'insorgenza di steatosi epatica, talvolta severa, testimoniata dall'incremento delle transaminasi, impiegate nel monitoraggio clinico. Tale effetto si è dimostrato essere tuttavia indipendente da varianti o polimorfismi genetici di suscettibilità bensì da parametri antropometrici dei pazienti, sia per la FCS che per la HoFH.

Molto interessanti i casi clinici esposti durante le sessioni di "Real life" mostrati dalla Prof.ssa Zambon nei soggetti pediatrici affetti da HoFH che hanno mostrato l'efficacia della terapia di combinazione di Lomitapide ed Evinacumab, ed i casi di pazienti HoFH sia con mutazioni a trasmissione dominante che recessiva, esposti dal Prof. D'Addato, dal Prof. Napoli e dal Dott. Tramontano, che hanno evidenziato come nonostante le diverse terapie di combinazione, non è sempre possibile raggiungere i target ideali di LDL-C, a fronte delle comuni oscillazioni nel corso del tempo di tali valori.

Un caso clinico degno di nota è stato introdotto dapprima dal Professor Averna ed ampliato con dati più recenti dalla Dott.ssa Grigore: trattasi del caso clinico FCS del primo paziente trattato con Lomitapide che nonostante avesse permesso una considerevole riduzione dei valori di trigliceridi, è stata sospesa per la comparsa di steatosi epatica severa istologicamente confermata. In tale paziente sono state attuate diverse strategie terapeutiche, dalla terapia statinica al Volanesorsen, purtroppo con

scarsa efficacia: i valori di trigliceridi nel corso degli ultimi anni si sono mantenuti >1,300 mg/dL e si sono verificati episodi di pancreatiti acute, talvolta emorragica, in maniera ravvicinata. In questi casi la “*open question*” rivolta all’auditorio è di come affrontare e trattare questi pazienti, tenendo conto da una parte dei limiti prescrittivi di tali farmaci e dall’altra dei rischi/benefici della terapia stessa. Pur tuttavia, le terapie attuali di combinazione permettono di migliorare la qualità della vita dei pazienti, come testimoniato nel corso della discussione dei casi di real life da un bambino che ha affermato di “riuscire ad andare finalmente in piscina”.

La seconda giornata ha poi visto una ampia esposizione dei dati derivanti dai registri più ampi a nostra disposizione, partendo dai dati del registro HoFH International Clinical Collaborators (HICC registry), a quelli derivanti dal registro Lipigen, esposti dal Prof. Catapano e Prof.ssa Casula. Sono stati commentati i dati relativi all’utilizzo della Lomitapide degli studi LOWER e Lilith (quest’ultimo ancora in corso), esposti rispettivamente da i Prof. Zambon e D’Erasmus, che hanno ulteriormente ribadito quanto il farmaco sia efficace, a fronte di effetti avversi poco severi soprattutto riguardanti il tratto gastro-intestinale, e della bassa incidenza di MACE rispetto ai pazienti non trattati.

Nota “esotica” ma sempre attinente al mondo metabolico, è stata la *lecture* del Prof. Cappa sul mondo delle Lipodistrofie, in ambito pediatrico ma anche del mondo adulto. La lipodistrofia è un disturbo raro del metabolismo caratterizzato da deficit di tessuto adiposo fisiologicamente attivo nelle sedi convenzionali, con accumulo di tessuto adiposo patologico in sedi non convenzionali, soprattutto nella parte superiore del tronco, talora con aspetto “cushingoide”. Ciò che deve destare sospetto agli specialisti sono la steatosi epatica associata ad ipertrigliceridemia, con insulino-resistenza/diabete e talvolta cardiomiopatie. Poiché la base fisiopatologica del disturbo, nelle forme primarie, risiede in un deficit quantitativo della leptina, il professore ha mo-

strato come la terapia con la metreleptina possa modificare in maniera significativa il corso della patologia, se riconosciuta precocemente. Il “*take-home message*” è dunque di considerare tra le diagnosi differenziali altre forme di patologie rare del metabolismo, spesso con manifestazioni ingannevoli.

Si chiudono i lavori con la Tavola Rotonda sulle Associazioni dei Pazienti. Dai sondaggi rivolti alla platea ancora emerge un gap tra la conoscenza da parte degli specialisti medici delle associazioni stesse ed il suggerimento ai pazienti di aderirvi. Intervengono dunque i rappresentanti delle associazioni: Dott. Milisci, vicepresidente della Associazione Nazionale Ipercolesterolemia Familiare (ANIF), Dott.ssa Saverino, presidente del Gruppo Italiano Pazienti-FH (GIP-FH), ed il Dott. Giani, segretario della associazione AIDE. Ciò che emerge di significativo è che tali associazioni spesso intervengono in una realtà che è ancora locale e poco inserita nella comunità dei pazienti. È ormai necessaria una “Federazione” italiana per cercare di dare al paziente non solo il supporto emotivo di cui ha bisogno, ma soprattutto un aiuto pratico nel poter accedere a centri e terapie e nel dar voce alle esigenze prescrittive anche a livello politico. D’altro canto, lo specialista dovrebbe per primo fungere da *trade-union* tra ambulatorio e le associazioni, per potere garantire al paziente un supporto 360° anche nel territorio.

Alla luce di quanto emerso da queste due giornate si ribadisce quanto sia indispensabile la collaborazione tra i diversi specialisti di settore per garantire un approccio olistico ed un’adeguata gestione del paziente affetto da HoFH, quali diagnosi e terapia precoci, ed un ottimale follow-up. Nell’ambito della ricerca c’è ancora molto da poter fare e ci sono molti altri pazienti nel mondo da dover intercettare. Consapevoli che tali giornate siano di sprono per una maggiore sensibilizzazione nei confronti dei clinici e ricercatori, il Prof. Catapano ribadisce che qualsiasi iniziativa di ricerca da parte dei ricercatori della SISA è ben accolta ed è proprio dai giovani che ci si auspica possano derivare le idee più innovative.