Novità dalla letteratura

Antonina Giammanco

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

L'Ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) rappresenta una delle forme più rare e severe di dislipidemia ereditaria, con una prevalenza mondiale stimata tra 1:250.000 e 1:360.000. La malattia è causata da mutazioni bialleliche a carico del gene che codifica per il recettore delle lipoproteine a bassa densità (*LDLR)* e, in misura minore, da mutazioni in geni associati come *APOB, PCSK9* e *LDLRAP1*. Il risultato è una compromissione severa della clearance delle LDL plasmatiche, che determina livelli estremamente elevati di colesterolo LDL fin dalla nascita. Nei soggetti affetti, l'accumulo precoce e persistente di LDL-C nel sangue accelera lo sviluppo dell'aterosclerosi, con comparsa di malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) già nella prima o seconda decade di vita. Nei casi più gravi, infarti miocardici o stenosi aortiche possono manifestarsi durante l'infanzia o l'adolescenza, rendendo urgente un trattamento intensivo e precoce. Negli ultimi anni, il panorama terapeutico della HoFH è stato oggetto di importanti trasformazioni. L'introduzione di farmaci innovativi, lo sviluppo di approcci personalizzati e l'incremento della consapevolezza sulla variabilità di risposta al trattamento hanno contribuito a ridefinire i paradigmi clinici. Recentemente numerosi studi hanno offerto nuove evidenze su efficacia, sicurezza e approcci gestionali. In questo contesto, viene presentata una sintesi organica e commentata delle principali novità emerse dalla letteratura più recente.

Nello studio di Paquette M. et al. (1) emerge come livelli estremamente elevati di LDL-C (oltre determinate soglie) rappresentano un forte predittore indipendente di malattia cardiovascolare aterosclerotica nei pazienti con HoFH, suggerendo la necessità di strategie terapeutiche più aggressive e personalizzate già nei primi anni di vita. Le donne con livelli molto elevati di LDL-C presentano un rischio significativamente maggiore di sviluppare malattia cardiovascolare e la presenza di ASCVD è osservata già in età relativamente precoce rispetto agli uomini con la stessa condizione (1). Lomitapide, inibitore selettivo della microsomal triglyceride transfer protein (MTP), si è affermato come una risorsa terapeutica essenziale nei pazienti con HoFH, soprattutto nei casi refrattari alle terapie convenzionali. Agendo sulla sintesi delle lipoproteine contenenti apoB, lomitapide riduce significativamente la produzione di VLDL e, di conseguenza, di LDL-C. Uno studio osservazionale multicentrico pubblicato da Pavanello C. et al. su *Atherosclerosis* (2), ha analizzato l'impatto del genere sulla risposta al

Autore corrispondente
Antonina Giammanco
E-mail: agiamman@gmail.com

trattamento con lomitapide in una coorte europea di 75 pazienti HoFH. L'obiettivo era di valutare l'efficacia e la tollerabilità del farmaco nel medio-lungo termine, distinguendo eventuali differenze tra uomini e donne. I risultati hanno mostrato una riduzione più marcata del colesterolo LDL al sesto mese nelle donne rispetto agli uomini (-53,0% *vs* -32,9%; p=0,051), suggerendo una potenziale differenza farmacodinamica, sebbene non statisticamente significativa. Tuttavia, è emersa una differenza rilevante sul piano della tollerabilità: le donne hanno riportato un numero di eventi gastrointestinali più che doppio rispetto agli uomini (78 *vs* 32 eventi), con sintomi come nausea, diarrea e dolore addominale. L'efficacia di lomitapide, confermata anche nei follow-up oltre i 12 mesi, ne consolida il ruolo nella gestione della HoFH grave. Tuttavia, il profilo di tollerabilità, in particolare nei soggetti di sesso femminile, impone un monitoraggio attento. La titolazione graduale della dose, l'adozione di una dieta a basso contenuto lipidico e il supporto nutrizionale risultano fondamentali per migliorare la compliance. La gestione dei sintomi gastrointestinali, eventualmente con l'ausilio di approcci psicoeducativi, rappresenta una componente essenziale del percorso terapeutico personalizzato.

Il trattamento con inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ha rappresentato un punto di svolta nel trattamento delle dislipidemie, inclusa la HoFH. Tuttavia, la risposta ai classici anti-PCSK9 come evolocumab o alirocumab è spesso subottimale nei pazienti con mutazioni *null* del recettore LDL, rendendo necessarie nuove opzioni terapeutiche. Il trial LIBerate-HoFH, recentemente pubblicato su *Lancet Diabetes & Endocrinology* (3), ha valutato l'efficacia e la tollerabilità di lerodalcibep, un nuovo inibitore long-acting di PCSK9, somministrato una volta al mese (300 mg), in confronto con evolocumab (420 mg/mese). I risultati hanno mostrato una riduzione media di LDL-C pari al 9,1% con lerodalcibep, contro il 10,8% con evolocumab. Sebbene la non inferiorità non sia stata formalmente dimostrata, l'efficacia globale è risultata comparabile. Di particolare rilievo il profilo di tollerabilità: solo il 2% dei pazienti trattati con lerodalcibep ha sviluppato reazioni nel sito di iniezione, contro il 24% nel gruppo evolocumab, suggerendo una migliorata accettabilità terapeutica. Interessante anche il dato sulla variabilità interindividuale nella risposta, che non è risultata correlata al genotipo (mutazioni "*null*" *vs* "*defective*"), confermando il ruolo prioritario della fenotipizzazione clinica nella selezione e gestione del trattamento. Lerodalcibep si configura come una valida alternativa nei pazienti con HoFH, soprattutto nei soggetti intolleranti ad altri anti-PCSK9 o in coloro che necessitano di regimi terapeutici meno frequenti. Il suo profilo di tollerabilità, particolarmente favorevole, potrebbe favorire l'aderenza terapeutica a lungo termine. In assenza di marcatori genetici affidabili per predire la risposta, il trattamento deve essere guidato da monitoraggi clinici e laboratoristici regolari, privilegiando un approccio personalizzato.

La complessità fisiopatologica della HoFH richiede, nella quasi totalità dei casi, un approccio terapeutico multifarmacologico. L'efficacia della combinazione di più agenti ipolipemizzanti è stata ulteriormente validata dallo studio SAFEHEART (4), che ha analizzato un'ampia coorte di pazienti HoFH in Spagna, dimostrando una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei soggetti trattati con terapie combinate. La strategia prevede l'associazione di statine ad alta intensità, ezetimibe, anti-PCSK9 e, nei casi più gravi o resistenti, lomitapide. Nei pazienti con forme particolarmente severe, l'aferesi LDL rimane una risorsa indispensabile per abbassare i livelli di colesterolo in modo efficace e immediato. Infine, le terapie geniche rappresentano un'opzione in fase di sviluppo avanzato, con trial clinici promettenti in corso. Le linee guida dell'European Atherosclerosis Society (EAS) e di altre società internazionali raccomandano l'avvio della terapia combinata già in età pediatrica, idealmente prima dei 10 anni, per ritardare la progressione dell'aterosclerosi e prevenire eventi vascolari precoci. L'approccio terapeu-

tico nella HoFH deve essere precoce, intensivo e multidisciplinare. I pazienti devono essere gestiti in centri di riferimento con esperienza nella malattia, dotati di laboratori per il monitoraggio lipidico avanzato e servizi di counseling genetico. La transizione dall'età pediatrica all'età adulta, momento critico per la compliance terapeutica, deve essere accompagnata da programmi educativi e di supporto psicologico. L'obiettivo terapeutico, ovvero il raggiungimento di LDL-C <70 mg/dL (o <55 mg/dL in caso di ASCVD manifesta), richiede l'impiego sistematico di almeno tre classi farmacologiche.

La gestione della gravidanza nelle donne con HoFH rappresenta una delle aree più complesse e meno studiate della lipidologia. Una recente review pubblicata da Alnouri e Raal su *Current Opinion in Lipidology* (5) ha evidenziato l'assenza di linee guida consolidate e l'estrema variabilità delle strategie terapeutiche adottate nei pochi casi documentati. In gravidanza, la maggior parte dei farmaci ipolipemizzanti è controindicata per potenziali rischi teratogeni. Statine, lomitapide e inibitori PCSK9 devono essere sospesi, determinando un significativo aumento dei livelli di colesterolo LDL. In casi selezionati, l'aferesi LDL può essere mantenuta in sicurezza, rappresentando un'alternativa temporanea per il controllo del profilo lipidico. La consulenza genetica pre-concezionale assume un ruolo centrale per informare correttamente la paziente e il partner sul rischio di trasmissione della malattia e per pianificare il trattamento in caso di concepimento. Attualmente, tuttavia, la gestione avviene su base empirica e dipende fortemente dall'esperienza del singolo centro. È urgente colmare il vuoto di conoscenza e pratica clinica nella gestione della fertilità e della gravidanza nelle pazienti con HoFH. La creazione di registri internazionali e studi osservazionali prospettici rappresenta il primo passo per raccogliere dati real-world. La costituzione di team multidisciplinari (lipidologi, ginecologi, cardiologi, genetisti) e la realizzazione di "pregnancy clinics" dedicate alle dislipidemie genetiche potrebbero migliorare in modo significativo l'assistenza. Le donne in età fertile devono essere seguite con un piano terapeutico personalizzato e costantemente aggiornato in base all'evoluzione della gravidanza.

L'ipercolesterolemia familiare omozigote è una patologia complessa, che impone un'elevata competenza clinica e una gestione centralizzata in centri di riferimento. Le novità emerse confermano la crescente rilevanza di un approccio personalizzato, combinato e precoce. L'efficacia di farmaci come lomitapide e lerodalcibep, l'importanza della terapia combinata e le criticità ancora aperte nella gestione della gravidanza rappresentano elementi cruciali per orientare la pratica clinica nei prossimi anni. Affrontare la HoFH oggi significa coniugare innovazione terapeutica, multidisciplinarietà e centralità del paziente, in una prospettiva sempre più vicina alla medicina di precisione.

In quest'ultimo anno si è assistito a significativi progressi nella comprensione e gestione clinica della HoFH. Le nuove evidenze rafforzano il ruolo della terapia combinata precoce, aprono alla possibilità di utilizzo di nuove molecole come lerodalcibep, e sottolineano la necessità di un approccio sempre più personalizzato e centrato sul paziente.

Rimangono aperte importanti sfide, tra cui la gestione della gravidanza, l'accesso equo alle terapie innovative e lo sviluppo di biomarcatori predittivi di risposta. Affrontare queste criticità richiederà uno sforzo congiunto tra comunità scientifica, clinici e decisori sanitari, in un'ottica integrata di medicina di precisione e sanità pubblica.

BIBLIOGRAFIA

1. Paquette M, Ruel I, Guay SP, Al-Baldawi Z, Brisson D, Gaudet D, et al. Extreme LDL-C concentration is associated with increased cardiovascular disease in women with homozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol. 2025; 19 (1): 105-113.
2. Pavanello C, Suppressa P, Castiglione S, Di Costanzo A, Tramontano D, Rizzi L, et al. Sex-related differences in response to lomitapide in HoFH: A subanalysis of the Pan-European Lomitapide retrospective observational study. Atherosclerosis. 2025; 401: 119089.

3. Raal FJ, Mehta V, Kayikcioglu M, Blom D, Gupta P, Elis A, et al. Lerodalcibep and evolocumab for the treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia with PCSK9 inhibition (LIBerate-HoFH): a phase 3, randomised, open-label, crossover, non-inferiority trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025; 13: 178-187.
4. Alonso R, Arroyo-Olivares R, Díaz-Díaz JL, Fuentes-Jiménez F, Arrieta F, de Andrés R, et al. Improved lipid-lowering treatment and reduction in cardiovascular disease burden in homozygous familial hypercholesterolemia: The SAFEHEART follow-up study. Atherosclerosi. 2024; 393: 117516.
5. Alnouri F, Raal FJ. Familial hypercholesterolemia in pregnancy. Curr Opin Lipidol. 2025; 36: 000-000.