

HoFH

today

Updates and Information
on **HoFH**

La **Rivista Italiana** della **Ipercolesterolemia Familiare Omozigote**

1 • 2025





Volume 7 • N. 1 • 2025

Editor in Chief

MAURIZIO AVERNA
Palermo

Editors Emeriti

STEFANO BERTOLINI
Genova

SEBASTIANO CALANDRA
Modena

Co-Editors

MARCELLO ARCA
Roma

PAOLO CALABRÒ
Caserta

ALBERICO L. CATAPANO
Milano

ANGELO B. CEFALU
Palermo

Reg. Trib. di Milano in corso

Editore

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382.526253 - Fax 0382.423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

sommario

EDITORIALE

- 3 HoFH
Maurizio Averna

RASSEGNE

- 4 Ipercolesterolemia familiare omozigote:
un modello di esposizione temporale a LDL-C
Angela Pirillo
Alberico L. Catapano

- 11 Le presentazioni cliniche di HoFH
Maurizio Averna

CASO CLINICO

- 15 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

CRONACA

- 18 “HoFH2days”, 3 e 4 Aprile 2025, Palermo
Carola Gagliardo

HoFH PER IMMAGINI

- 23 Xantoma tendineo su tendine di Achille

IN BIBLIOTECA

- 24 Novità dalla letteratura
Antonina Giammanco

Norme redazionali

La rivista pubblica esclusivamente articoli su invito del board editoriale.

Il testo deve essere dattiloscritto e salvato in un file unico come documento .rtf o .doc, in doppio spazio e non deve eccedere il numero di cartelle assegnate, incluse le referenze bibliografiche, tabelle e figure.

La pagina del titolo deve contenere anche il nome dell'/gli autore/i, affiliazione e recapiti (telefono, fax, indirizzo e-mail).

Le voci bibliografiche devono essere citate nel testo con numero arabo progressivo ed ordinate nella bibliografia secondo l'ordine di citazione.

Lo stile delle citazioni deve essere conforme alle norme standard (Vancouver style). Le abbreviazioni non standard devono essere spiegate in esteso alla prima citazione.

Le tabelle devono essere dattiloscritte ed inserite nel testo dopo la bibliografia, numerate con numeri arabi nell'ordine di citazione. Ogni tabella deve essere munita di relativa legenda esplicativa.

Le illustrazioni devono essere citate nel testo in ordine consecutivo con numeri arabi. Le legende delle figure devono essere raggruppate ed inserite dopo le tabelle.

Le illustrazioni devono essere inserite nel testo in formato .jpeg o .tif e salvate ad alta risoluzione.



*Realizzato con il contributo incondizionato
di Global Rare Diseases Chiesi Italia*



© Copyright 2025 Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)
senza il permesso scritto dell'editore.

Cari Lettori, anche quest'anno ho il piacere di presentarvi l'edizione 2025 della nostra rivista HoFH Today. La rivista è strutturata per raggiungere in modo agile ma formativo una audience di colleghi non necessariamente esperti nell'ambito di questa malattia rara, la Ipercolesterolemia Familiare Omozigote-HoFH. La rivista inoltre potrebbe essere fruibile anche dagli stessi pazienti.

Il primo dei due articoli di fondo è a cura del Professor Alberico L. Catapano ed il secondo dell'Editor in chief.

Il Professor Catapano descrive il concetto di esposizione temporale e quindi di burden di LDL-colesterolo nazione ed il ruolo che il fattore tempo ha nello sviluppo della aterosclerosi e delle malattie cardio-cerebrovascolari. Per far questo viene utilizzato il modello della Ipercolesterolemia Familiare Omozigote nella quale l'esposizione inizia già alla nascita.

Il secondo articolo a cura dell'Editor in chief è di fatto rassegna delle presentazioni cliniche che possono far porre il sospetto diagnostico di HoFH e viene sottolineato come non sempre la diagnosi venga fatta in età pediatrica.

Lo spazio dedicato alle Novità della letteratura è a cura della Professoressa Antonina Giammanco e sono da segnalare gli articoli sulla HoFH in gravidanza, sulla Lomitapide e le risposte gender specifiche, i risultati della coorte spagnola di HoFH sull'uso delle combinazioni di farmaci e i dati su di un nuovo inibitore di PCSK9, il lerodalcibep. Nella sezione HoFH PER IMMAGINI, sono immagini che riguardano lo xantoma del tendine di Achille tipico della HoFH. Nella sezione CRONACA il report di un evento – HoFH2days – svoltosi a Palermo il 2-3 aprile di quest'anno che ha visto tutti gli esperti italiani riuniti per discutere temi di grande rilievo scientifico inerenti alla HoFH. Infine, il caso clinico sulla decisione di un paziente HoFH di recente diagnosi è a cura del Professor Giuseppe Mandraffino.

Il board editoriale si augura che anche questo numero della rivista riscuota il vostro l'interesse.

Prof. Maurizio Averna

Editor in chief

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

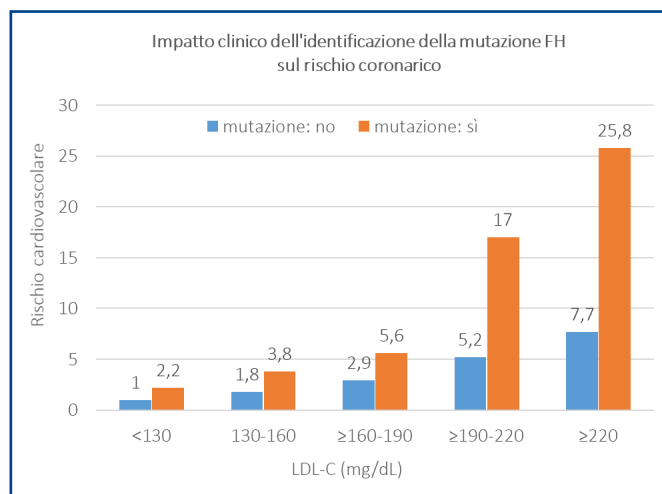


FIGURA 1 • Impatto clinico della presenza di mutazioni sul rischio cardiovascolare. Modificata da Khera AV, Won HH, Peloso GM, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67: 2578-2589.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

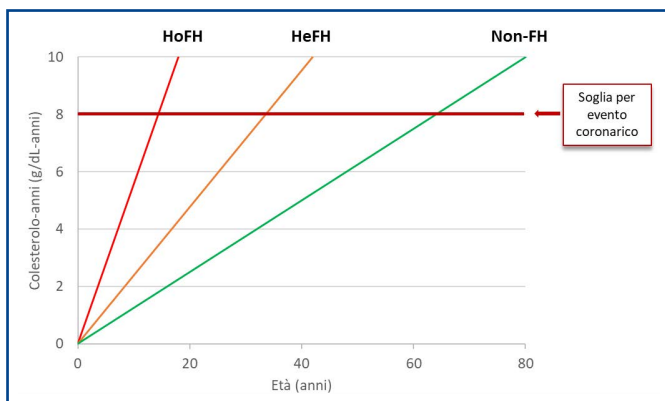


FIGURA 2 • Esposizione cumulativa a LDL-C (espressa in grammi di colesterolo-anni) nel corso della vita nei pazienti con ipercolesterolemia familiare e negli individui normali. Modificata da Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009; 50 Suppl.: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

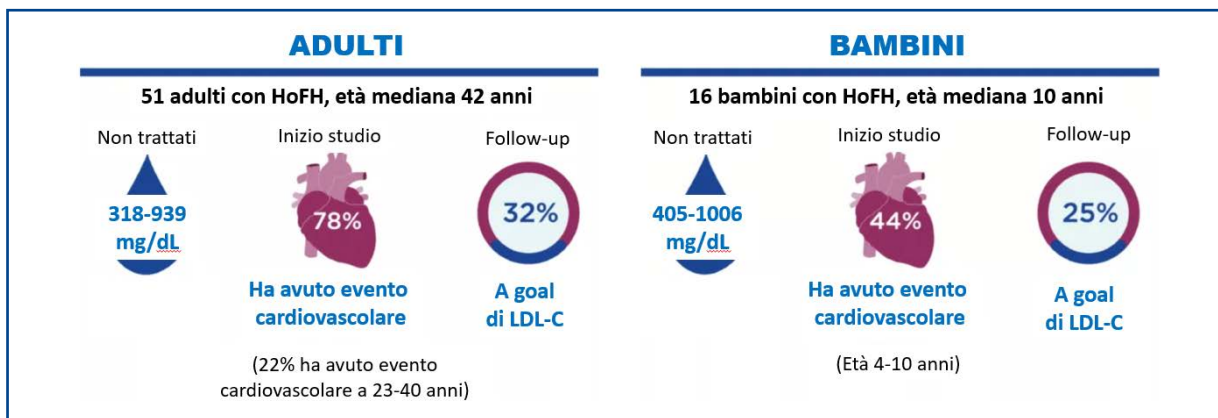


FIGURA 3 • Risultati dello studio CASCADE FH Registry (Cuchel M, Lee PC, Hudgins LC, et al. Contemporary Homozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Insights From the CASCADE FH Registry. *J Am Heart Assoc.* 2023; 12: e029175). I bambini e gli adulti affetti da HoFH sono sistematicamente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

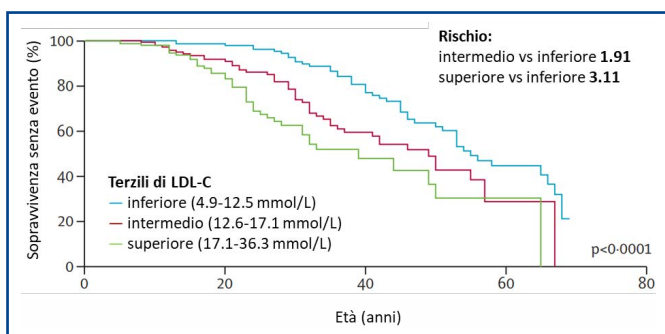


FIGURA 4 • Tempo di sopravvivenza libero da eventi cardiovascolari avversi maggiori stratificato per terzili di LDL-C non trattato. Modificata da Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: retrospective cohort study. *Lancet.* 2022; 399: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

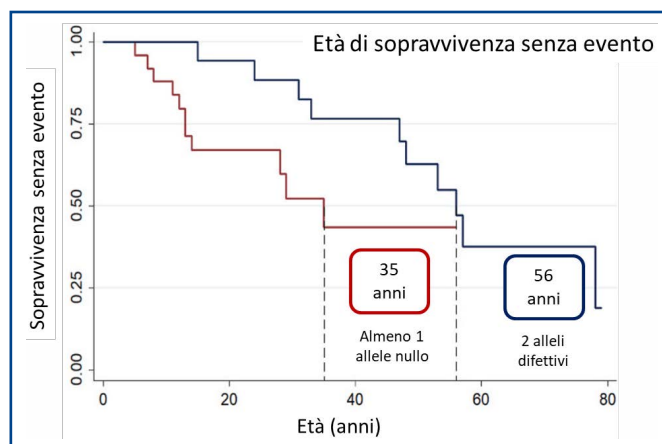


FIGURA 5 • Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da malattie cardiovascolari dalla nascita nei pazienti con HoFH in base al tipo di mutazione. Linea rossa: casi con almeno una variante nulla; linea blu: casi con 2 varianti difettive. Modificata da Alonso R, Arroyo-Olivares R, Diaz-Diaz JL, 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.

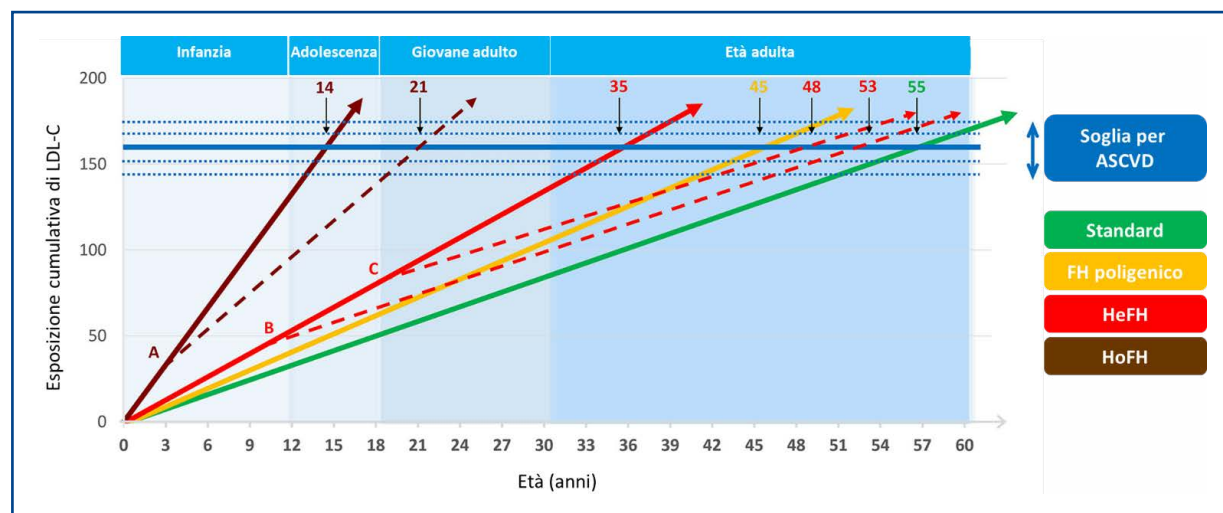


FIGURA 6 • Esposizione cumulativa di LDL-C in individui con o senza FH in funzione dell'età di inizio della terapia con statine. Standard: rischio della popolazione generale inclusi fattori di rischio secondari standard; FH poligenico: popolazione non-FH con rischio aumentato; HeFH: FH eterozigote; HoFH: 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-

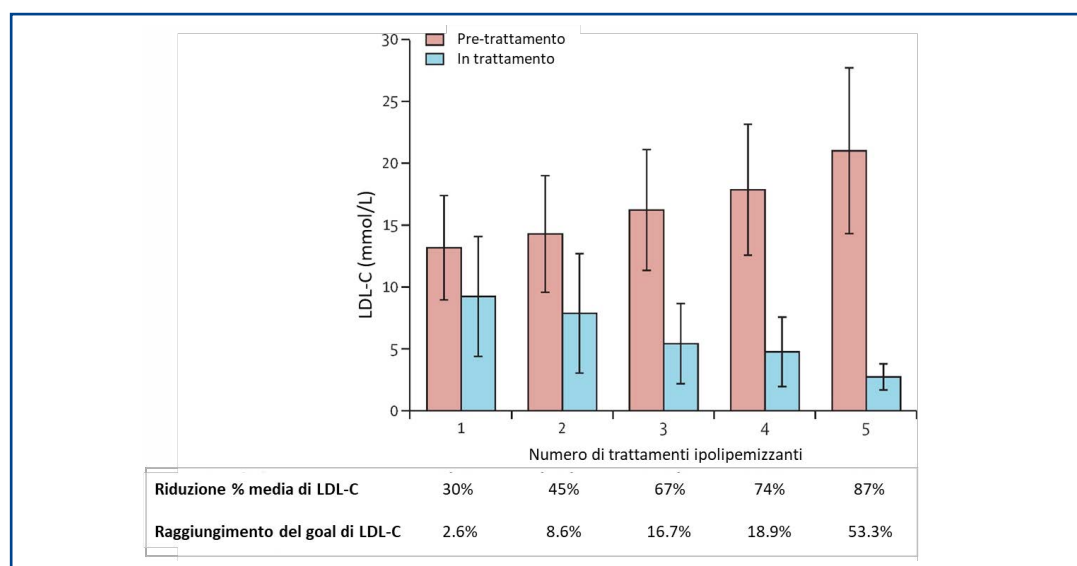


FIGURA 7 • Livelli di LDL-C non trattati e livelli più bassi di LDL-C raggiunti durante il trattamento, in funzione del numero di trattamenti ipolipemizzanti (inclusa l'afèresi). Modificata da Tromp TR, Hartgers ML, Hovingh GK, et al. *Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolaemia: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

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.

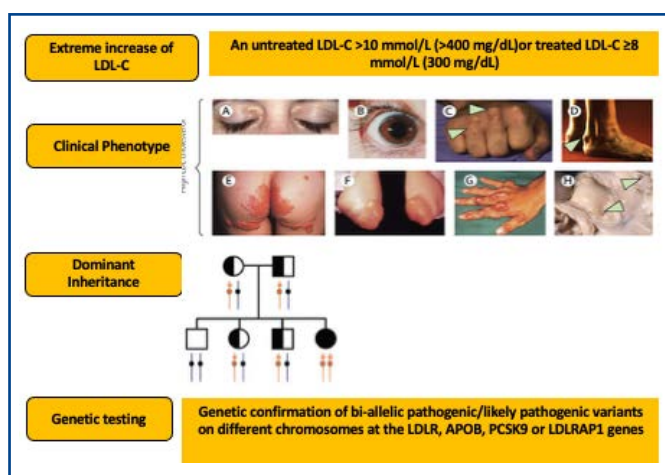


FIGURA 2 • Diagnosis of HoFH.

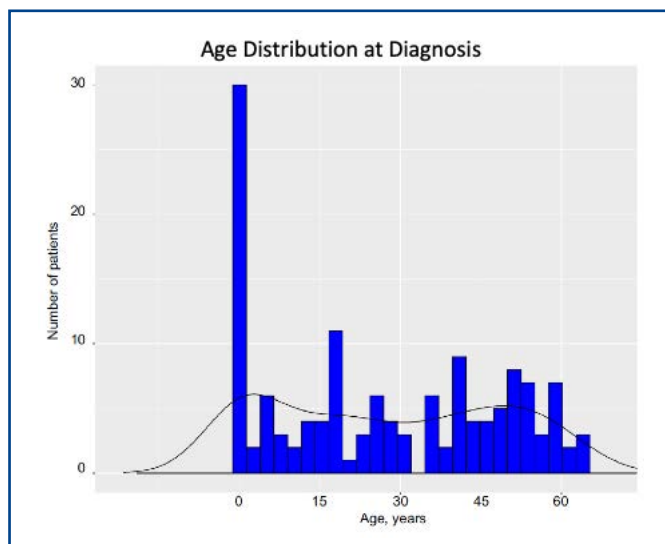


FIGURA 3 • Age Distribution at Diagnosis. *Clinical Characteristics of Homozygous Familial Hypercholesterolemia in Japan. A Survey Using a National Database.*

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

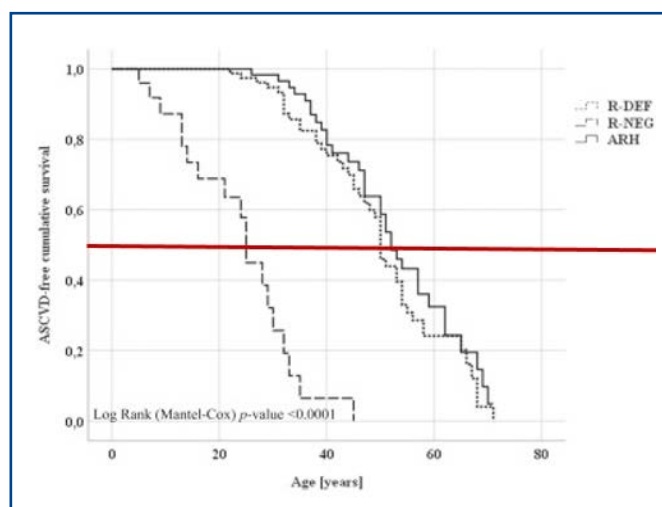


FIGURA 4 • Kaplan-Meier plot of ASCVD event-free survival in R-NEG and R-DEF/ADH patients and in ARH patients. Atherosclerosis. 2020; 312: 72-78.

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.

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.

“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:

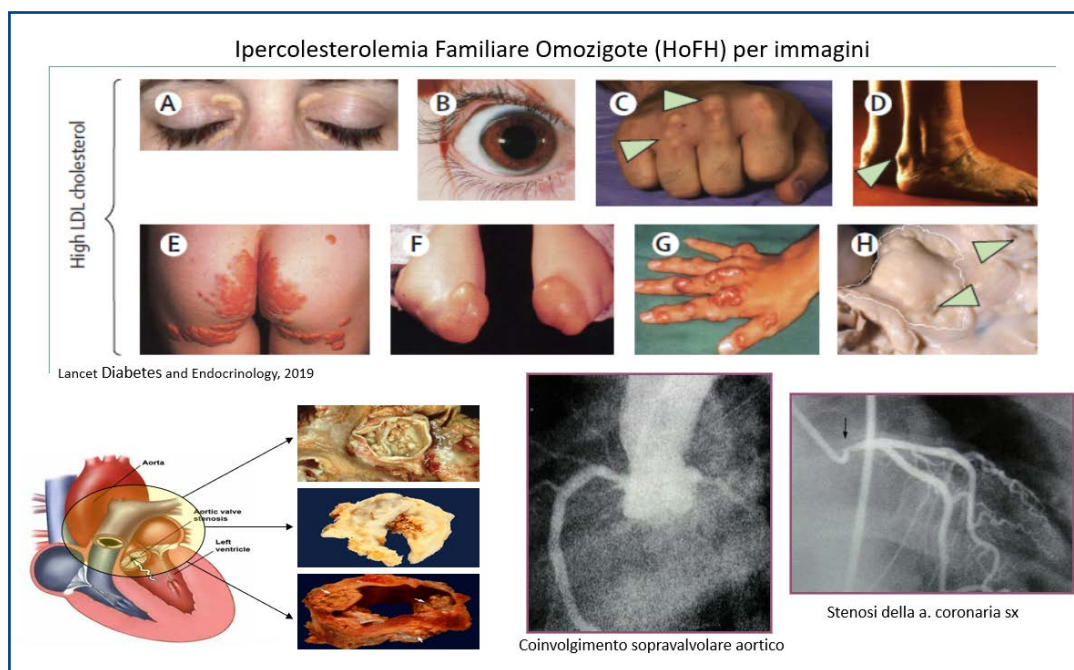
- Il rischio cardiovascolare più alto nella donna rispetto che nell'uomo per livelli di LDL-C estremamente alti.
- Nei bambini con LDL-C >300 mg/dL, nonostante il trattamento ottimale, l'aferesi dovrebbe essere considerata.
- I pazienti con mutazioni LDL-R null hanno una prognosi peggiore.

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 consensu 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.

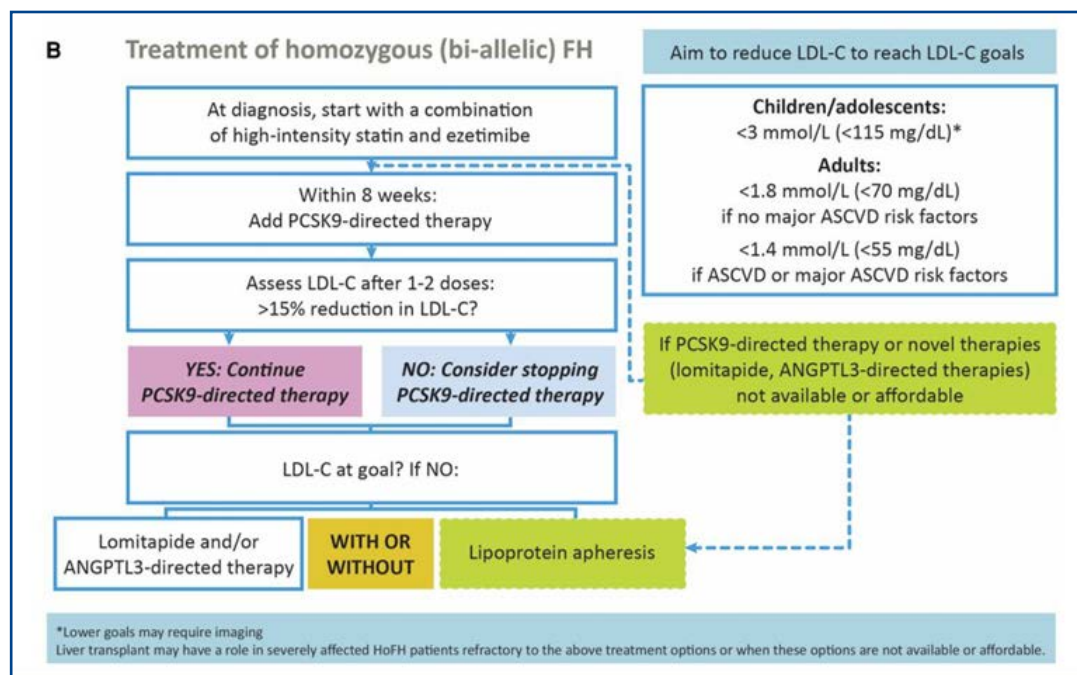
L'ecocardiogramma transtoracico ed il calcolo del Calcium Score sono stati oggetto di discussione della "Real World Experience" della giornata del 4 Aprile, quali metodi validi e da integrare, rispetto all'età del paziente, per potere fornire allo specialista dati clinici necessari ai fini di indirizzare 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.

HoFH per immagini



Xantoma tendineo su tendine di Achille in giovane adulto con mutazione omozigote LDLR. Frequenti anche su mani e piedi, sono altamente suggestivi di HoFH.



Dettaglio ecografico di xantoma tendineo su tendine di Achille, visibile come ispessimento o nodulo. Il coinvolgimento tendineo distingue clinicamente HoFH dalla forma eterozigote e da altre dislipidemie.

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 con-

tribuito 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'afèresi 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 terapeutico

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. *Atherosclerosis.* 2024; 393: 117516.
5. Alnouri F, Raal FJ. Familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Curr Opin Lipidol.* 2025; 36: 000-000.

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia