- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.78.106 Mon, 29 Apr 2024, 17:26:56

Inquadramento diagnostico del paziente con possibile ipercolesterolemia familiare omozigote: il parere di un gruppo italiano di esperti

Claudio Bilato[1], Alberto Zambon[2], Livia Pisciotta[3], Nadia Citroni[4], Francesca Carrubbi[5], Sabina Zambon[2], Maria Grazia Zenti[6], Pierandrea Vinci[7], Gianni Biolo[7], Katia Bonomo[8], Filippo Egalini[9], Angelina Passaro[10], Fabio Nascimbeni[11], Emanuele Negri[12], Sergio D'Addato[13], Maurizio Averna[14], Marcello Arca[15], Fabrizio Oliva[16], Furio Colivicchi[17], Alberico Catapano[18]

[1]*Dipartimento Cardiovascolare, Azienda ULSS 8 Berica, Arzignano (VI)*
[2]*Dipartimento di Medicina, Università degli Studi, Padova*
[3]*Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova*
[4]*Medicina Interna, Ospedale Santa Chiara, Trento*
[5]*Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neurologiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena*
[6]*Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Pederzoli, Peschiera del Garda (VR)*
[7]*Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e della Salute, Università degli Studi, Trieste*
[8]*Diabetologia e Malattie Metaboliche, Azienda Sanitaria Locale TO3, Torino*
[9]*Dipartmento di Scienze Mediche, Università degli Studi, Torino*
[10]*Dipartmento di Medicina Traslazionale, Università degli Studi, Ferrara*
[11]*Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Modena*
[12]*Dipartmento di Medicina Interna, Azienda USL - IRCCS di Reggio Emilia, Reggio Emilia*
[13]*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi, Bologna*
[14]*Dipartimento della Promozione della Salute, Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Palermo e Istituto di Biofisica, Centro Nazionale delle Ricerche, Palermo*
[15]*Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma, Roma*
[16]*Dipartimento Cardiotoracovascolare "A. De Gasperis", ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano*
[17]*U.O.C. Cardiologia Clinica e Riabilitativa, Presidio Ospedaliero San Filippo Neri - ASL Roma 1, Roma*
[18]*Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi, Milano*

Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a rare genetic disease characterized by high plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and massive risk of premature atheromasia and cardiovascular events. HoFH is caused by mutations in several genes, such as LDLR, APOB, PCSK9 and LDL-RAP1. If untreated, the average age of death is 18 years old, but fatalities within the first 5 years of age have been recorded. Therefore, early diagnosis and treatment are crucial, in order to prevent and/or delay the cardiovascular complications of LDL-C exposure. Because HoFH is a rare disorder, it is not frequently encountered in daily clinical practice at the primary/secondary unspecialized cardiological centers. Then the availability of practical indications helping to identify HoFH patients or to arise a suspect of HoFH is particularly strategic to promptly start the appropriate lipid-lowering therapy. For such a purpose, a group of Italian experts suggests three useful algorithms to identify cases requiring accurate and specialized clinical evaluation as potential HoFH patients. These cases with suspected HoFH should be addressed to specialized centres for the optimal management of these patients.

Key words. Atheromasia; Homozygous familial hypercholesterolemia; Hypercholesterolaemia; Hyperlipidemia.

G Ital Cardiol 2023;24(1):5-10

INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una rara malattia genetica ereditaria a trasmissione autosomica co-dominante caratterizzata da elevati livelli (≥500 mg/dl) di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), da inadeguata risposta alle terapie farmacologiche convenzionali e da insorgenza prematura di malattie cardiovascolari[1-5]. La HoFH è la forma più severa di ipercolesterolemia familiare[4] e, rispetto a stime fatte in precedenza, la prevalenza della malattia risulta più elevata, variando da 1:160 000 a 1:300 000[4,6-9].

Sulla base di queste premesse si delinea la necessità di una identificazione precoce e di un inquadramento accurato della malattia, con l'utilizzo anche di algoritmi diagnostici semplici che il cardiologo può applicare nella pratica clinica per iden-

© 2023 Il Pensiero Scientifico Editore
Ricevuto 15.09.2022; nuova stesura 26.10.2022; accettato 27.10.2022.
Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.
Per la corrispondenza:
Dr. Claudio Bilato U.O.C. Cardiologia, Ospedali dell'Ovest Vicentino, Via del Parco 1, 36071 Arzignano (VI)
e-mail: claudio.bilato@aulss8.veneto.it

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.78.106 Mon, 29 Apr 2024, 17:26:56

tificare i pazienti con sospetta HoFH, al fine di indirizzarli a Centri Dislipidemie di riferimento per la gestione delle forme familiari per potere assicurare l'approccio multidisciplinare ottimizzato per questi individui.

GENETICA E SEGNI CLINICI DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

La HoFH è causata in gran parte (85-90% dei casi) da mutazioni bialleliche nel gene per il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDLR), che rappresenta la via catabolica principale con cui vengono rimosse le LDL dal circolo ematico[3,5,10]. Tali mutazioni comportano la mancanza o la riduzione dell'uptake delle LDL circolanti, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di colesterolo (di cui le LDL sono il principale vettore) e severa ipercolesterolemia sin dalla nascita[4,7,11,12].

Meno frequentemente, il fenotipo HoFH può derivare da mutazioni alleliche a carico dei geni APOB (codificante l'apolipoproteina B), PCSK9 (codificante l'enzima proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9) e LDLRAP1 (codificante la proteina adattatrice 1 del recettore LDL), a cui consegue un difetto metabolico nel funzionamento/legame proteina-recettore LDLR o nel riciclo del recettore LDLR o nell'internalizzazione del complesso LDL-LDLR.[3-6,10,11]

I livelli di C-LDL mostrano una notevole variabilità a seconda del difetto genetico e dell'eventuale terapia ipolipemizzante in atto[2,4]; i dati della letteratura, infatti, indicano che nei soggetti con HoFH i livelli di C-LDL possono variare da 450 fino a 1000 mg/dl[5].

La deposizione di colesterolo nei comparti extravascolari – come i tendini (specie di Achille ed estorsori delle dita), la cute e le aree periorbitarie – favorisce la formazione degli xantomi tendinei e cutanei e degli xantelasmi[12]; i depositi di colesterolo nei tendini e nelle articolazioni possono esitare in processi infiammatori e dolori articolari che impattano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti[6]. La deposizione dei lipidi può avvenire anche nella cornea, causando l'arcus cornealis e può determinare anche un aumento della pressione endoculare[4-6,12].

IMPATTO CLINICO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

Se non trattati tempestivamente ed adeguatamente, i pazienti con HoFH e livelli fortemente elevati di C-LDL sviluppano una prematura e rapida vasculopatia aterosclerotica e una severa coronaropatia con outcome estremamente sfavorevoli e limitanti l'aspettativa di vita[2,4,6,7,10]. L'ateromasia coinvolge tipicamente la radice e la valvola aortica, ma può interessare anche altri distretti arteriosi, come le carotidi, l'aorta discendente e le arterie ileo-femorali e renali. La deposizione di colesterolo e calcio, la fibrosi e l'infiammazione determinano la formazione di lesioni stenosanti dell'albero coronarico soprattutto a carico degli osti coronarici, con conseguenti ateromasia e calcificazioni della radice aortica[6]. Il coinvolgimento della radice aortica può manifestarsi precocemente in bambini con meno di 5 anni[11] e causa la comparsa di eventi cardiovascolari entro i 20 anni di età[3,4,6,13,14]. Alcune osservazioni riportano la presenza di ateromasia persino nella prima decade di vita (<5 anni)[11], suggerendo che la stratificazione del rischio cardiovascolare e la caratterizzazione della severità della malattia debbano iniziare già nell'infanzia[12,13].

A causa delle complicanze cardiovascolari precoci, i pazienti con HoFH solitamente non sopravvivono oltre i 30 anni[6]. Inoltre, senza trattamento, l'età media di sopravvivenza è di 18 anni. In letteratura sono stati descritti decessi anche al di sotto dei 5 anni[15].

DIAGNOSI DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

La diagnosi di HoFH si basa classicamente su criteri clinici e genetici come indicati in Tabella 1[6,7].

Il test genetico può fornire una diagnosi definitiva di HoFH, ma qualora questo non fosse disponibile il reperto di livelli fortemente elevati di C-LDL (≥13 mmol/l [500 mg/dl], soglia recentemente rivista e abbassata a 10.3 mmol/l [400 mg/dl]), insieme alla presenza di segni clinici, quali xantomi cutanei/tendinei, e di ipercolesterolemia in entrambi i genitori, sono altamente suggestivi di HoFH[3,6]. La presenza di xantomi cutanei e tendinei prima dell'età di 10 anni dovrebbe suggerire il sospetto di HoFH e indurre a richiedere il dosaggio della colesterolemia[11]. L'evidenza di arcus cornealis supporta

Tabella 1. Criteri della European Atherosclerosis Society per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare omozigote[6].

Diagnosi clinica	
Riscontro di livelli C-LDL non in trattamento farmacologico >13 mmol/l (500 mg/dl) o, in terapia, ≥8 mmol/l (300 mg/dl)* insieme a: • presenza di xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni di età oppure • riscontro di elevati livelli di C-LDL in assenza di trattamento compatibili con HeFH in entrambi i genitori	La presenza di xantomi cutanei e tendinei prima dei 10 anni è suggestiva di HoFH e dovrebbe sempre indurre a misurare i livelli di colesterolo. In bambini con <10 anni di età, il riscontro di C-LDL >10.3 mmol/l (400 mg/dl) in concomitanza di xantomi tendinei è indice di HoFH, anche in assenza di mutazioni identificate al test genetico[11]
Diagnosi genetica	
Conferma genetica di due alleli mutati nei geni LDLR, APOB, PCSK9 e LDLDRAP1	L'analisi genetica per la ricerca delle mutazioni dovrebbe essere condotta da laboratori accreditati mediante sequenziamento completo del DNA degli introni e degli esoni dei geni LDLR, APOB, PCSK9 e LDLRAP1[11]

C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; HeFH, ipercolesterolemia familiare eterozigote; HoFH, ipercolesterolemia familiare omozigote.
*Tali livelli di C-LDL sono puramente indicativi, pertanto il riscontro di concentrazioni di C-LDL più basse, specie nei bambini, non escludono una HoFH.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.78.106 Mon, 29 Apr 2024, 17:26:56

la diagnosi[6]. Tali criteri diagnostici, infatti, sono validi anche in assenza di mutazioni rilevabili al test genetico[11].

Il Consensus Panel della European Atherosclerosis Society (EAS) raccomanda che la diagnosi contempli sempre un'accurata anamnesi familiare e personale e la valutazione delle caratteristiche cliniche, ricorrendo all'analisi genetica per confermare la diagnosi di HoFH[6].

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC)/EAS del 2019 asseriscono che nei bambini le indagini diagnostiche sono raccomandate a partire dall'età di 5 anni se vi è sospetto di HoFH (classe di raccomandazione I C)[9].

GESTIONE CLINICA DEI PAZIENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE

Il Consensus Panel dell'EAS raccomanda che i pazienti con sospetto di HoFH debbano essere prontamente indirizzati a Centri specializzati nella diagnosi e cura delle dislipidemie, per una valutazione clinica cardiovascolare completa e, soprattutto, per la gestione diagnostico-terapeutica[6].

A causa della gravità della malattia, per questi pazienti è essenziale uno screening precoce ed accurato e, una volta accertata la malattia, l'avvio tempestivo di una terapia ad alta efficacia con statine in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti che consenta di ridurre adeguatamente e tempestivamente i livelli di C-LDL per raggiungere i target terapeutici raccomandati dalle linee guida per prevenire e/o ritardare l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori (Tabella 2). È mandatorio trattare precocemente e adeguatamente questi giovani pazienti per migliorare significativamente l'aspettativa e la qualità di vita[7,13].

QUANDO E COME SOSPETTARE UN'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE?

Come già sottolineato, la HoFH è una patologia che per le pericolose complicanze della precoce cardiovasculopatia aterosclerotica necessita di una gestione diagnostico-terapeutica quanto più tempestiva e specializzata possibile.

Trattandosi di una malattia rara e poco conosciuta, un gruppo di lavoro multidisciplinare composto dagli autori del presente articolo ha ritenuto opportuno definire consensualmente alcune indicazioni pratiche che possano guidare il cardiologo a sospettare la presenza di HoFH. Per facilitare il medico in questo percorso, il gruppo di lavoro ha elaborato tre diversi semplici algoritmi che rispecchiano altrettante situazioni di pazienti tali da richiedere approfondimento e accertamenti specifici per il "sospetto diagnostico" di HoFH, considerando che frequentemente i pazienti affetti da HoFH possono giungere allo specialista già "contaminati" da iniziali tentativi terapeutici proposti dal medico di medicina generale. I tre algoritmi formulati sono descritti di seguito.

Tabella 2. Nuovi target terapeutici secondo le linee guida ESC/EAS 2019[6,9].

Riduzione del C-LDL >50% dal basale, e:
• C-LDL <70 mg/dl in pazienti adulti senza ACVD, oppure
• C-LDL <55 mg/dl in pazienti adulti con ACVD clinicamente evidente, oppure senza ACVD ma in presenza di almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare
• C-LDL <40 mg/dl in pazienti adulti con ACVD recidivante (recidiva entro 2 anni)

ACVD, cardiovasculopatia aterosclerotica; C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità.

Algoritmo 1: Paziente in trattamento stabile con una statina al massimo dosaggio tollerato in associazione ad ezetimibe e che presenti livelli confermati di colesterolo LDL >190 mg/dl (o alternativamente di colesterolo totale >300 mg/dl)

In questo caso dovrebbero innanzitutto essere preventivamente escluse cause di ipercolesterolemia secondaria, quali l'ipotiroidismo, la colestasi e la sindrome nefrosica. Qualora il quadro clinico e laboratoristico del paziente soddisfi i criteri diagnostici proposti dall'EAS, sarebbe opportuno inviare il paziente ad un Centro specialistico di riferimento per il sospetto di una forma di HoFH (Figura 1).

Algoritmo 2: Paziente con diagnosi di ipercolesterolemia familiare in trattamento ipolipemizzante massimale con inibitori della PCSK9

In questo caso andrebbe valutata la riduzione dei livelli di C-LDL una volta inserito in terapia l'inibitore di della PCSK9: se tale riduzione non è pari ad almeno il 30%, vanno innanzitutto stimate la compliance e l'aderenza alla terapia. Qualora il paziente risulti effettivamente aderente alla terapia o, alternativamente, se dopo aver corretto eventuali problemi di compliance la riduzione dei livelli di LDL-C rimane <30% nonostante la terapia in atto si dovrebbe sospettare la presenza di una forma di HoFH (Figura 2).

Algoritmo 3: Bambini con entrambi i genitori ipercolesterolemici

In questo caso va valutato il profilo lipidico del giovane paziente: qualora si evidenzino livelli di colesterolo totale ≥300 mg/dl e/o livelli di C-LDL ≥190 mg/dl, sarebbe opportuno indirizzare la famiglia ad un Centro specialistico di riferimento per il sospetto di una forma di HoFH (Figura 3).

Questi semplici algoritmi, applicabili nella pratica clinica, possono suggerire la presenza di HoFH in quei pazienti che presentino il fenotipo clinico-laboratoristico descritto, in modo da potere inviarli in Centri specialistici di riferimento, dove verranno avviate le procedure diagnostiche di conferma ed intrapresa un'ottimizzazione della terapia ipolipemizzante.

La gestione terapeutica dei pazienti con HoFH include oltre alla modificazione dello stile di vita associato ai farmaci ipolipemizzanti convenzionali, quali statine, ezetimibe, fibrati, resine sequestranti gli acidi biliari, anche i farmaci innovativi come la lomitapide e gli inibitori della PCSK9 ad alto dosaggio[4,6,11,13]. Ove disponibile, l'aferesi lipoporoteica è un importante trattamento aggiuntivo per la HoFH[16], sebbene presenti alcuni limiti perché più invasivo, costoso ed impattante sulla qualità di vita[1,6]. A tal proposito, l'aggiunta di lomitapide alle terapie ipolipemizzanti convenzionali ha mostrato di consentire l'interruzione della LDL-aferesi nell'80% dei casi[17]. In casi estremi, nei pazienti che non rispondono in modo adeguato alle terapie è inoltre prospettabile il trapianto di fegato.

Va ricordato che l'efficacia del trattamento farmacologico nei pazienti con HoFH appare limitata e legata al differente meccanismo farmacologico delle varie molecole. Se

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.78.106 Mon, 29 Apr 2024, 17:26:56

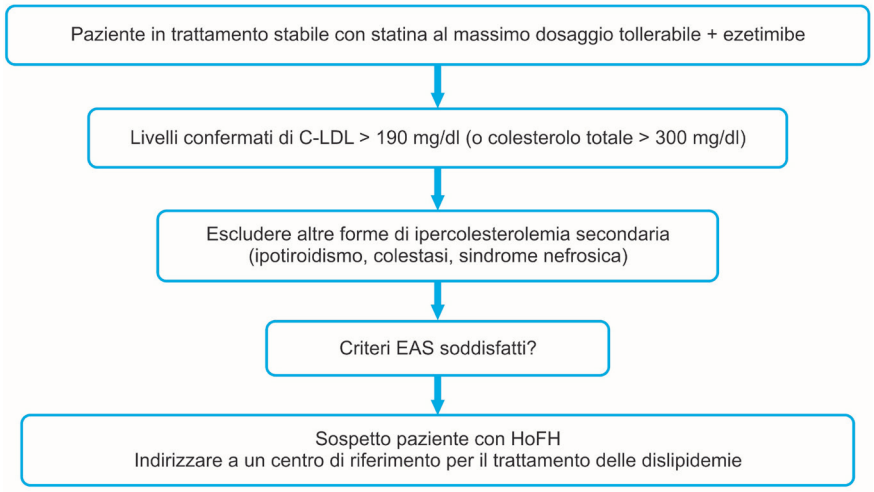

Figura 1. Algoritmo nel caso di paziente in trattamento con una statina al massimo dosaggio tollerato in associazione ad ezetimibe e con livelli confermati di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) >190 mg/dl (o alternativamente di colesterolo totale >300 mg/dl). EAS, European Atherosclerosis Society; HoFH, ipercolesterolemia familiare omozigote.

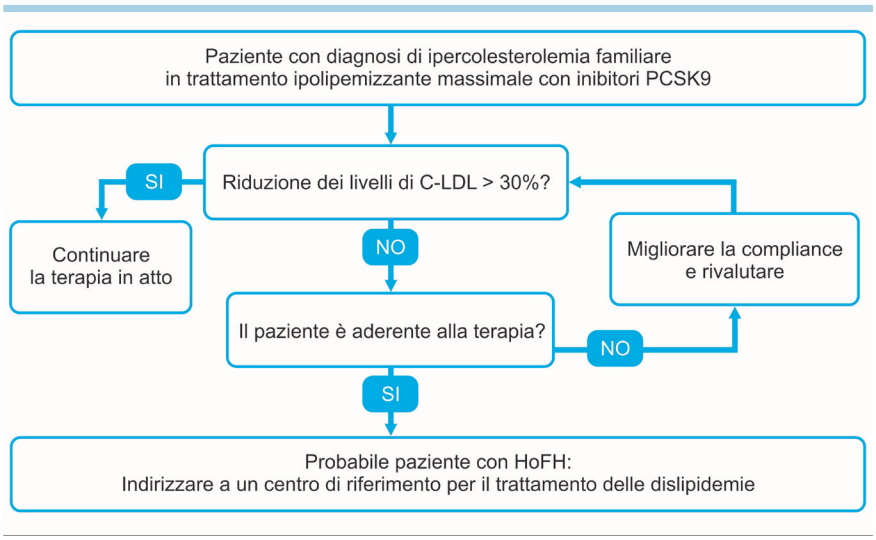

Figura 2. Algoritmo nel caso di paziente con diagnosi di ipercolesterolemia familiare in trattamento ipolipemizzante massimale con inibitori della PCSK9.
C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; HoFH, ipercolesterolemia familiare omozigote.

da un lato la lomitapide è capace di ridurre i livelli di C-LDL fino al 50-70%[17,18], la risposta al trattamento con gli inibitori della PCSK9 appare non superiore al 30%[19,20], è variabile e dipende dal gene responsabile dell'espressione fenotipica e dall'impatto della mutazione genetica (mutazione funzionale "nulla" vs mutazioni funzionali difettive che permettono un certo grado residuo di attività recettoriale) sull'espressione della proteina[21]. Peraltro, la ridotta o scarsa responsività al trattamento con anti-PCSK9 (intesa come una riduzione del C-LDL basale <15%) può riconoscere altre cause, oltre alla HoFH. A parte la mancata aderenza alla terapia del paziente, l'utilizzo di un prodotto inattivo per una sua trascurata conservazione, un'errata tecnica di iniezione del farmaco per lo scarso training del/i paziente/caregiver/personale sanitario, la presenza di malattie dermatologiche che impediscono un adeguato assorbimento del principio attivo, la possibile presenza di anticorpi anti-inibitori della PCSK9, altre ragioni potenziali di una bassa/mancata risposta agli inibitori della PCSK9 includono un'anomale ed esagerata produzione/secrezione di PCSK9 o mutazioni o disfunzioni della PCSK9, del recettore LDLR, dell'apolipoproteina B e/o dell'apolipoproteina E[22,23].

Il Consensus Panel dell'EAS raccomanda che la terapia ipolipemizzante sia avviata il prima possibile: le evidenze dimostrano infatti che il trattamento ipolipemizzante ritarda l'insorgenza di una malattia cardiovascolare aterosclerotica[6] e riduce la mortalità prolungando significativamente la spettanza di vita[24].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.78.106 Mon, 29 Apr 2024, 17:26:56

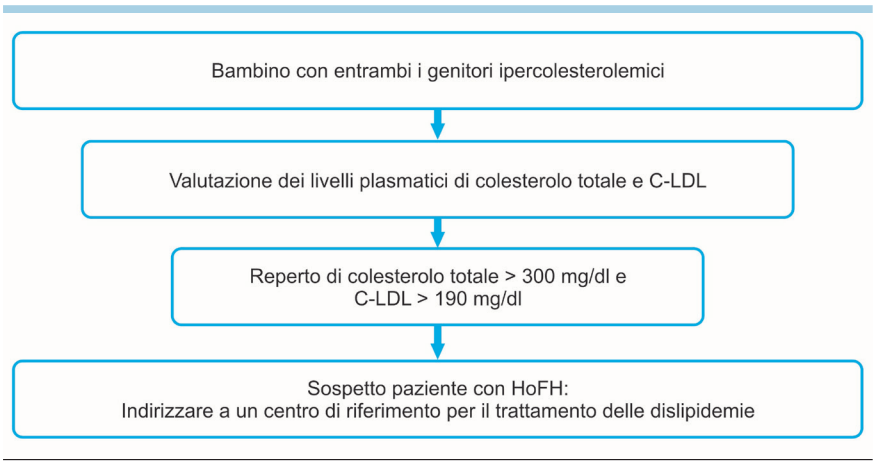

Figura 3. Algoritmo nel caso di bambini con entrambi i genitori ipercolesterolemici.
C-LDL, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; HoFH, ipercolesterolemia familiare omozigote.

CONCLUSIONI

Gli elevati livelli di C-LDL che caratterizzano la HoFH comportano l'insorgenza prematura di ateromasia e coronaropatia, esponendo i soggetti affetti ad un elevato rischio di eventi e complicanze cardiovascolari – in primis l'infarto miocardico – anche in giovane età, limitando notevolmente l'aspettativa di vita di questi pazienti. Inoltre, come riportato in un documento di consenso dell'EAS[14], va ricordato che l'ipercolesterolemia familiare è una patologia sottodiagnosticata e conseguentemente sottotrattata nella popolazione generale. Con queste premesse, appare chiaro quanto sia strategicamente importante e necessario diagnosticare precocemente la HoFH con le opportune indagini cliniche ed eventualmente genetiche per avviare tempestivamente una terapia ipolipemizzante ad alta intensità allo scopo di ridurre i livelli di C-LDL ai valori target raccomandati dalle linee guida. La diagnosi precoce, infatti, è importante per prevenire morbilità e mortalità.[25] Analogamente, un trattamento appropriato e avviato precocemente può ritardare l'insorgenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica, tant'è che l'EAS raccomanda fortemente che la terapia ipolipemizzante sia iniziata il prima possibile sin dall'età di 5 anni (aferesi lipoproteica)[6].

Trattandosi di una malattia rara e spesso poco riconosciuta, è importante che i pazienti con HoFH siano gestiti da Centri specialistici nella diagnosi e trattamento delle dislipidemie, come raccomandato dal Consensus Panel dell'EAS[6]: a tal proposito, va sottolineato che in Italia esiste una rete di Centri Dislipidemie altamente specializzati nel trattamento dei pazienti con HoFH e facenti parte del network LIPIGEN (LIpid TransPort Disorders Italian GEnetic Network)[26], supportato e coordinato dalla Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), a cui poter indirizzare i pazienti con sospetta HoFH, affinché possano essere gestiti in maniera ottimale dal punto di vista diagnostico e terapeutico, garantendo oltre che la conferma diagnostica, l'ottimizzazione del trattamento, il potenziale raggiungimento dei target lipidici raccomandati, ma soprattutto il miglioramento della prognosi della qualità di vita e della sopravvivenza.

RIASSUNTO

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è una malattia genetica rara caratterizzata da livelli fortemente elevati di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) e da un elevato rischio d'insorgenza prematura di ateromasia e di eventi cardiovascolari. La HoFH origina da mutazioni a livello di alcuni geni, quali LDLR, APOB, PCSK9 e LDLRAP1. Se la malattia non viene trattata, la morte sopraggiunge ad un'età media di 18 anni, ma sono stati descritti decessi anche prima dei 5 anni. Queste morti premature pongono l'accento su quanto siano importanti la diagnosi precoce della malattia e l'avvio tempestivo della terapia, al fine di prevenire e/o ritardare le complicanze cardiovascolari conseguenti all'esposizione agli elevati livelli di C-LDL. Poiché la HoFH è una patologia rara e poco riconosciuta nell'attività clinica routinaria, la possibilità di disporre di indicazioni pratiche che aiutino ad identificare i pazienti con HoFH o ad indurre il sospetto di HoFH diventa particolarmente strategica per avviare tempestivamente una terapia ipolipemizzante. In questo articolo vengono proposti tre semplici algoritmi utili ad identificare i casi che richiedono una valutazione clinica accurata e specializzata per il sospetto di HoFH. I casi con sospetta HoFH dovrebbero essere indirizzati a centri di terzo livello particolarmente specializzati nella gestione di questi pazienti per garantire loro la miglior prognosi in termini di morbilità e mortalità.

Parole chiave. Ateromasia; Ipercolesterolemia; Ipercolesterolemia familiare omozigote; Iperlipidemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Blom DJ, Cuchel M, Ager M, Phillips H. Target achievement and cardiovascular event rates with lomitapide in Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Orphanet J Rare Dis 2018;13:96.
2. Bruckert E, Saheb S, Bonté JR, Coudray-Omnès C. Daily life, experience and needs of persons suffering from homozygous familial hypercholesterolemia: insights from a patient survey. Atheroscl Suppl 2014;15:46-51.
3. Bertolini S, Calandra S, Arca M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: clinical and molecular features. Atherosclerosis 2020;312:72-8.
4. Ito MK, Watts GF. Challenges in the diagnosis and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. Drugs 2015;75:1715-24.
5. Walzer S, Travers K, Rieder S, Era-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.78.106 Mon, 29 Apr 2024, 17:26:56

zo-Fischer E, Matusiewiczet D. Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) in Germany: an epidemiological survey. Clineconom Outocomes Res 2013;5:189-92.

6. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014;35:2146-57.

7. Raal FJ, Hovingh GK, Catapano AL. Familial hypercholesterolemia treatments: guidelines and new therapies. Atherosclerosis 2018;277:483-92.

8. Hemphill L, Goldberg A, Hovingh K, Cohen J, Karalis DG. Recognition and treatment of homozygous familial hypercholesterolemia by primary care physicians: a survey from the National Lipid Association. J Gen Intern Med 2020;35:2225-7.

9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020;41:111-88.

10. D'Erasmo L, Bini S, Arca M. Rare treatments for rare dyslipidemias: new perspectives in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) and familial chylomicronemia syndrome (FCS). Curr Atheroscler Rep 2021;23:65.

11. France M. Homozygous familial hypercholesterolaemia: update on management. Paediatr Int Child Health 2016;36:243-7.

12. Arca M, Averna M, Casula M, et al. Nuove terapie ipolipemizzanti per i pazienti con ipercolesterolemia familiare. Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2016;7:46-65.

13. Mytilinaiou M, Kyrou I, Khan M, Grammatopoulos DK, Randeva HS. Familial hypercholesterolemia: new horizons for diagnosis and effective management. Front Pharmacol 2018;9:707.

14. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013;34:3478-90.

15. Thompson GR, Blom DJ, Marais AD, Seed M, Pilcher GJ, Raal FJ. Survival in homozygous familial hypercholesterolemia is determined by on-treatment level of serum cholesterol. Eur Heart J 2018;39:1162-8.

16. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Lipidol 2012;6:331-9.

17. D'Erasmo L, Cefalù AB, Noto D, et al. Efficacy of lomitapide in the treatment of familial homozygous hypercholesterolemia: results of a real-world clinical experience in Italy. Adv Ther 2017;34:1200-10.

18. Stefanutti C. Lomitapide – a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor for homozygous familial hypercholesterolemia. Curr Atheroscl Rep 2022;22:38.

19. Raal FJ, Honarpour N, Blom DK, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385:341-50.

20. Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSSIG study. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:280-90.

21. Blom DJ, Harada-Shiba M, Rubba P, et al. Efficacy and safety of alirocumab in adults with homozygous familial hypercholesterolemia: the ODYSSEY HoFH trial. J Am Coll Cardiol 2020;76:131-42.

22. Bays HE, Rosenson RS, Baccara-Dinet MT, et al. Assessment of the 1% of patients with consistent <15% reduction in low-density lipoprotein cholesterol: pooled analysis of 10 Phase 3 ODYSSEY alirocumab trials. Cardiovasc Drugs Ther 2018;32:175-80.

23. Warden BA, Miles JR, Oleaga C, et al. Unusual responses to PCSK9 inhibitors in a clinical cohort utilizing a structured follow-up protocol. Am J Prev Cardiol 2020;1:100012.

24. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. Circulation 2011;124:2202-7.

25. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ, O'Connor AM. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolemia. Eur Heart J 2013;34:962-71.

26. Averna M, Cefalù AB, Casula M, et al. Familial hypercholesterolemia: the Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). Atheroscler Suppl 2017;29:11-6.