

## Le nuove linee guida europee per la gestione e il trattamento delle dislipidemie: le dislipidemie familiari

Le linee guida ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie, prodotto dalla task force della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della European Atherosclerosis Society (EAS), sono state pubblicate lo scorso luglio. Un capitolo del documento è stato dedicato alle dislipidemie familiari.

Sono oggi note diverse patologie lipidiche genetiche, tra le quali l'ipercolesterolemia familiare (FH) rappresenta la forma più comune e più fortemente associata allo sviluppo di malattie cardiovascolari (CVD). Più spesso il modello

di ereditarietà suggerisce che non sia un grave disturbo a carico di un singolo gene (forma monogenica) a causare l'anomalia, ma piuttosto che essa derivi da più di una variante dei geni delle lipoproteine (forma poligenica). È perciò molto comune trovare alti livelli di colesterolo LDL o di trigliceridi o bassi livelli di HDL in diversi membri della famiglia.

### Ipercolesterolemia familiare eterozigote

L'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) colpisce 1 persona su 500. È una condizione a trasmissione dominante ed è generalmente totalmente penetrante. Le persone affette mostrano generalmente livelli di colesterolo LDL che sono circa il doppio di quello, ad esempio, di fratelli non affetti.

Clinicamente, l'HeFH può essere riconosciuta da livelli particolarmente elevati di LDL (nel range di 200-400 mg/dL) in età adulta. Solitamente i livelli di trigliceridi sono normali, ma occasionalmente possono essere elevati negli adulti, soprattutto se obesi. Il tipico paziente HeFH può in apparenza non rispondere alla tradizionale concezione di soggetto a rischio di eventi coronarici e i metodi classici di stima del rischio CV sulla base di equazioni di rischio non sono da soli sufficienti a valutare gli individui con FH. Inoltre, il rischio CV di un paziente HeFH può essere notevolmente migliorato con un trattamento precoce. D'altra parte, se non curata, la maggioranza degli uomini e delle donne affette avrà malattia coronarica sintomatica dai 60 anni, e la metà degli uomini e il 15% delle donne andranno incontro a morte.

Poiché i pazienti che iniziano una terapia ipolipemizzante prima di sviluppare una malattia coronarica (CAD) possono godere di un'aspettativa di vita normale se la patologia è ben gestita, la correttezza della diagnosi e l'appropriatezza del trattamento farmacologico diventano momenti fondamentali della cura di queste forme dislipidemiche.

Le linee guida europee suggeriscono uno degli algoritmi diagnostici più utilizzati, di supporto

#### CRITERI DIAGNOSTICI DELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE (MedPed/WHO)

Criteria	Punteggio	
Storia familiare	Presenza prematura* di malattie coronariche e/o di livelli di C-LDL >95° percentile nella parentela di 1° grado	1
	Presenza di xantomi tendinei nella parentela di 1° grado e/o di livelli di C-LDL >95° percentile in bambini con età <18 anni	2
Storia clinica	Presenza prematura* di malattie coronariche	2
	Presenza prematura* di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche	1
Esame fisico	Xantomi tendinei	6
	Arco corneale non senile (<45 anni)	4
Colesterolo LDL	C-LDL >330 mg/dL	8
	C-LDL 250-329 mg/dL	5
	C-LDL 190-249 mg/dL	3
	C-LDL 155-189 mg/dL	1
FH certa	>8	
FH probabile	6-8	
FH possibile	3-5	
Nessuna diagnosi	<3	

\*<55 anni per gli uomini; <60 anni per le donne

al medico di medicina generale, per l'identificazione dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote attraverso una semplice anamnesi clinica e biochimica del paziente e dei familiari di primo grado.

La gestione del paziente HeFH non si limita a consigli su uno stile di vita sano e alla prescrizione di farmaci ipolipemizzanti, ma implica anche la garanzia che i pazienti abbiano accesso immediato alle analisi per rilevare la presenza di importanti malattie aterotrombotiche. Idealmente la gestione di questi pazienti dovrebbe riguardare centri specialistici, che possano fornire una consulenza sullo stile di vita, in particolare sulla dieta e sull'interruzione del fumo, e un continuo monitoraggio dei livelli lipidici e del quadro clinico cardiovascolare.

Il trattamento farmacologico deve essere rigoroso, ma usato con cautela nelle donne in età fertile. Non sembrano esserci evidenze per adottare target di LDL per il trattamento con statine diversi da quelli di altri pazienti a rischio notevolmente aumentato. Si deve, tuttavia, tener conto che in pazienti con concentrazioni pretrattamento particolarmente elevate è probabile che, anche con alte dosi di farmaci, non si raggiungano livelli di LDL inferiori a 70 mg/dL. L'obiettivo dovrebbe essere quindi la riduzione del colesterolo LDL massima ottenibile senza effetti collaterali. Generalmente sono indicate atorvastatina o rosuvastatina titolate alle dosi massime. Per i pazienti il cui colesterolo LDL elevato non raggiunge gli obiettivi terapeutici alla massima dose tollerata di statina si dovrebbe considerare la terapia di combinazione (con scelta tra resine a scambio ionico o ezetimibe o la loro associazione).

Nel riquadro a destra sono riassunte le principali raccomandazioni.

### Iperlipemia familiare combinata

L'iperlipemia familiare combinata (FCH) è una forma altamente prevalente di dislipidemia genetica (1:100) e una causa importante di CAD prematura. È caratterizzata da livelli elevati di LDL, trigliceridi (TG) o entrambi. Il fenotipo è determinato dall'interazione di più geni e dell'ambiente e anche all'interno di una stessa famiglia mostra un'elevata variabilità inter- e intrapersona. Pertanto, la diagnosi è spesso carente nella

## RACCOMANDAZIONI

FH è sospettata in pazienti con CVD e con <50 anni (uomini) o <60 anni (donne), in soggetti con storia familiare di CVD premature o in soggetti con storia familiare di FH nota

Si raccomanda di confermare la diagnosi con criteri clinici o, quando possibile, con l'analisi del DNA

Lo screening dei familiari è indicato quando a un paziente viene diagnosticata la FH eterozigote; se possibile, è suggerito un controllo a cascata di tutta la famiglia del paziente

Nei pazienti FH eterozigote è raccomandata la statina ad alte dosi e, ove necessario, la combinazione con inibitori dell'assorbimento di colesterolo e/o con sequestranti degli acidi biliari

I figli di pazienti con FH devono:

- essere sottoposti a esame diagnostico il prima possibile
- essere educati ad un corretto regime dietetico
- essere indirizzati a trattamento farmacologico nella tarda infanzia o nell'adolescenza

I figli di pazienti con FH omozigote richiedono attenzione particolare già dal primo anno di vita

Il trattamento deve essere finalizzato al raggiungimento del target specifico per i soggetti ad alto rischio (100 mg/dL) o del target specifico per i soggetti a rischio molto alto in presenza di CVD (70 mg/dL). Se non è possibile raggiungere i target, deve essere perseguita la massima riduzione di colesterolo LDL utilizzando appropriate combinazioni di farmaci alle massime dosi tollerate

Oltre all'ipercolesterolemia familiare, esistono altre forme ereditarie di dislipidemie, caratterizzate da aumento del rischio cardiovascolare e per le quali sono richiesti la diagnosi tempestiva e il trattamento opportuno.

pratica clinica; la combinazione di apoB >120 mg/dL, TG >133 mg/dL e una storia familiare di malattia cardiovascolare precoce può essere utilizzata per identificare i soggetti che, molto probabilmente, hanno FCH. Il trattamento con statine in questi pazienti si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.



### Disbetalipoproteinemia familiare

La disbetalipoproteinemia familiare è una patologia molto rara, generalmente ereditata come una malattia autosomica recessiva con penetranza variabile. La maggior parte dei casi è omozigote per apoE2. La sindrome si sviluppa spesso in presenza di dislipidemia associata a ipertrigliceridemia, diabete mellito, obesità o ipotiroidismo. Questa dislipidemia produce un quadro clinico caratteristico, in cui colesterolo totale e trigliceridi sono entrambi molto elevati. Il rischio di CAD è molto alto ed è spesso presente aterosclerosi accelerata delle arterie femorale e tibiale. Un semplice test di screening prevede la misurazione del rapporto tra apoB e colesterolo totale: se è  $<0,15$ , la diagnosi è probabile.

Il trattamento dei pazienti affetti da disbetalipoproteinemia familiare deve essere effettuato in una clinica specializzata; molti casi rispondono bene a fibrati e statine, spesso impiegati in combinazione.

### Carenza familiare di lipoproteina lipasi

La carenza familiare di lipoproteina lipasi è dovuta a un difetto nel catabolismo di chilomicroni e VLDL, con conseguenti iperchilomicronemia e livelli di TG  $>1330$  mg/dL. Essa si verifica in pazienti omozigoti o eterozigoti per mutazioni dell'enzima lipoproteina lipasi (LPL). Un difetto simile nel catabolismo dei trigliceridi può essere prodotto da carenza ereditaria di apoC2.

Le mutazioni del gene per altre apolipoproteine (apoCIII e apoA5) o delle proteine che interagiscono stanno inoltre emergendo come causa di grave ipertrigliceridemia.

**Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano**  
Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

### BIBLIOGRAFIA

Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al: ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011; 217 (Suppl 1): 1-44.

Veenkamp MS, de Graaf J, Bredie SJ et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families: results of a 5-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 274-282.

DeMott K, Nherera L, Shaw EJ et al: Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, 2008.

World Health Organization, Human Genetics Programme: Familial hypercholesterolemia: report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/Cons/99.2. Geneva 1999, WHO.

Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA, Kastelein JJ: Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 59-65.

Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al: Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK. Relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 2006; 43: 943-949.