

## La prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare: nuovo documento di consenso

L'ipercolesterolemia familiare (*familial hypercholesterolaemia*, FH) è una frequente causa genetica di malattia coronarica precoce (*coronary heart disease*, CHD), cioè infarto del miocardio e angina pectoris, a causa dell'esposizione per tutta la durata della vita a elevati livelli di colesterolo LDL. La Società Europea dell'Aterosclerosi (*European Atherosclerosis Society*, EAS) ha costituito un Panel di esperti allo scopo di porre all'attenzione della comunità medica la necessità di implementare tutte le strategie cliniche per una precoce identificazione, diagnosi e trattamento della FH. Il lavoro del Panel ha prodotto un Documento di Consenso, adattato alla realtà italiana e diffuso tra i medici grazie al lavoro della Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA), dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG), condividendo gli intenti e i contenuti del documento europeo<sup>1</sup>.

### L'ipercolesterolemia familiare: una patologia sottodiagnosticata e sottotrattata

La FH non ha una codifica indipendente nel sistema di classificazione internazionale delle malattie definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, perciò è difficile fare stime attendibili del numero di individui con diagnosi di FH e confrontare i dati già disponibili. La prevalenza teorica stimata della forma eterozigote nella popolazione è di 1/500; tuttavia, nella maggior parte dei Paesi, compreso il nostro, meno dell'1% dei casi di FH viene diagnosticato, a dimostrazione della mancata priorità attribuita alla patologia a livello mondiale. Le poche eccezioni positive sono il 71% diagnosticato nei Paesi Bassi, il 43% in Norvegia, il 19% in Islanda, il 13% in Svizzera, il 12% nel Regno Unito e il 6% in Spagna. Fino ad ora, non sono stati riportati dati sul rischio di malattia coronarica né sulla frequenza del trattamento con statine nella FH diagnosticata in un ampio campione della popolazione generale non soggetto a bias di accertamento. Usando il *Copenhagen General Population Study*, la prevalenza di CHD tra i partecipanti con FH era del 33% e solo il 48% dei soggetti con FH riceveva statine. Dato preoccupante, negli individui con FH che non erano in trattamento con statine, il rischio di malattia coronarica è aumentato di 12 volte, mentre l'incremento è di 9 volte nei soggetti con FH trattati con statine<sup>2</sup>. Queste osservazioni suggeriscono, da un lato, che la maggioranza dei soggetti affetti dalla malattia

non riceve farmaci ipocolesterolemizzanti e, dall'altro, che nei soggetti trattati le dosi di statine utilizzate sono insufficienti a ridurre efficacemente la colesterolemia oppure la terapia con statine è instaurata troppo tardi nella vita, in un momento in cui si è già sviluppata una grave aterosclerosi.

### Diagnosi clinica vs diagnosi genetica

Storicamente, la FH eterozigote veniva diagnosticata clinicamente, e i casi più gravi venivano identificati fenotipicamente, cioè dall'osservazione di livelli molto elevati di colesterolo LDL, malattia coronarica prematura familiare e xantomatosi tendinea<sup>3</sup>. Tuttavia, la comprensione delle cause genetiche di questa malattia ha reso disponibile l'individuazione diretta delle mutazioni responsabili dell'eziopatogenesi di FH in molti Paesi. Tale progresso ha portato alla comprensione che un 10-40%, a seconda dei criteri di riferimento, dei soggetti con una diagnosi clinica non ha una mutazione causale rilevabile; in questi individui è pertanto possibile una diagnosi clinica, ma non una diagnosi molecolare. Ci possono essere quindi altri geni chiave coinvolti; in alternativa, questi individui possono avere una condizione poligenica alla base dell'aumentato livello di LDL, senza il contributo dei geni classici. D'altra parte, lo screening genetico a cascata a partire da soggetti con FH portatori di una mutazione causativa ha mostrato che mentre, in media, i familiari che portano la mutazione causativa hanno livelli di colesterolo LDL due volte più elevati rispetto ai familiari non portatori, una significativa proporzione di familiari portatori della mutazione ha livelli di LDL inferiori a quelli considerati soglia per la diagnosi di FH. Quindi questi individui hanno una diagnosi molecolare di FH, ma non una diagnosi clinica. Essi possono avere altri geni favorevoli e/o uno stile di vita che riducono l'impatto biologico della mutazione; tuttavia, tenuto conto dell'esposizione agli alti livelli di LDL nel corso della vita, dovrebbero comunque essere considerati per il trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante<sup>4</sup>.

### Screening a cascata, opportunistico e universale

L'approccio più conveniente per l'identificazione di nuovi soggetti FH è lo screening a cascata dei familiari di probandi (casi indice) conosciuti. I probandi possono essere rilevati tramite screening opportunistico o sistematico mirato, nell'ambito della medicina generale, sulla base di una storia familiare di CHD precoce e ipercolesterolemia, e in ambito ospedaliero tra i pazienti uomini/donne con CHD di età inferiore ai 55/60 anni. Per stabilire la diagnosi clinica dovrebbero essere utilizzati i criteri del Dutch Lipid Clinic network, un sistema di score basato su storia



familiare, storia clinica di CHD precoce, esame fisico per xantomi e arco corneale, colesterolo LDL molto elevato a misurazioni ripetute e/o mutazione causativa.

### Trattamento

I soggetti con FH e le loro famiglie devono ricevere tutte le opportune raccomandazioni di correzione dello stile di vita, inclusi interventi sul fumo, sulla dieta e sull'attività fisica<sup>5</sup>. I fumatori devono smettere di fumare, eventualmente con il supporto di centri/programmi specializzati per la gestione del tabagismo. La raccomandazione rivolta a ragazzi e a giovani adulti di non iniziare a fumare è particolarmente importante. L'intervento di un dietista potrebbe favorire l'adozione di una dieta sana, con il coinvolgimento di tutta la famiglia; i consigli dietetici dovrebbero essere individualizzati, in base alle informazioni ottenute da una registrazione completa delle abitudini alimentari. L'obiettivo principale della consulenza nutrizionale è quello di evitare il sovrappeso e ridurre la quantità di alimenti con elevato contenuto di colesterolo, grassi saturi e grassi trans. Inoltre, deve essere prescritto un esercizio fisico regolare.

La terapia con farmaci ipolipemizzanti deve essere attivata immediatamente al momento della diagnosi negli adulti, iniziando con la dose massima di una statina ad alta efficacia, ed è forte-

mente raccomandata a 8-10 anni nei bambini, insieme a modifiche dello stile di vita. Ove un intervento aggressivo con le statine non riuscisse a portare il colesterolo LDL ai livelli target, è raccomandata la co-somministrazione di un inibitore di assorbimento del colesterolo, come ezetimibe.

Negli individui FH con elevati trigliceridi e/o basso colesterolo HDL, può essere considerata una combinazione di statina ad alta efficacia alla massima dose con fibrati, soprattutto fenofibrato.

Soggetti con FH che presentano intolleranza alle statine richiedono una particolare attenzione per garantire che siano testate diverse statine e, quando possibile, per combinare, su base individuale, una statina a basse dosi con ezetimibe e resine.

In individui con FH ad altissimo rischio cardiovascolare e/o con CHD e con elevati livelli di colesterolo LDL nonostante la terapia, o con intolleranza alle statine, deve essere considerato il trattamento aggiuntivo con LDL-afèresi.

Nel trattamento della FH, i target terapeutici sono: colesterolo LDL <135 mg/dL per i bambini, <100 mg/dL per gli adulti e <70 mg/dL per gli adulti con CHD o diabete.

Le linee guida consigliano di gestire il trattamento di bambini e adulti con FH senza complicanze nell'ambito della medicina generale, mentre i casi complicati dovrebbero essere indirizzati a centri specializzati in dislipidemie genetiche dell'adulto e/o del bambino.

**Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano**

*Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale*

### BIBLIOGRAFIA

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Familial hypercholesterolaemia 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*, pubblicato on line il 12 settembre 2013.
2. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG: Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3956-3964.
3. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis* 1999; 142: 105-112.
4. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS: Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2001; 2863-2913.
5. Broekhuizen K, Jelsma GJ, van Poppel NM, Koppes LL, Brug J, van Mechelen W: Is the process of delivery of an individually tailored lifestyle intervention associated with improvements in LDL cholesterol and multiple lifestyle behaviours in people with Familial Hypercholesterolemia? *BMC Public Health* 2012; 12: 348.