

**LINEE GUIDA CLINICHE PER LA PREVENZIONE DELLA CARDIOPATIA
ISCHEMICA NELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE:
UNA PATOLOGIA SOTTO-DIAGNOSTICATA E SOTTO-TRATTATA.**

RIASSUNTO

Scopi: In primo luogo, valutare in che misura la ipercolesterolemia familiare (familial hypercholesterolemia- FH) sia sotto-diagnosticata e sotto-trattata . In secondo luogo, fornire una guida per lo screening e il trattamento della FH allo scopo di prevenire la cardiopatia ischemica.

Metodi e risultati: Data una prevalenza teorica stimata di 1/500 per la FH eterozigote, in molti Paesi vengono diagnosticati meno dell'1% dei casi. Recentemente, lo screening dell' FH in una popolazione generale del Nord Europa ha rivelato una prevalenza di 1/137 soggetti con FH eterozigote. Tutti gli studi riportati documentano il mancato raggiungimento dei livelli target di LDL-colesterolo in una larga proporzione degli individui con FH e un incremento di 12 volte del rischio di CHD. Considerando una prevalenza dell' FH eterozigote compresa tra 1/500 e 1/137, si stima che tra i 14 e i 50 milioni di individui nel mondo siano affetti da FH.

Si raccomanda lo screening per FH nei bambini, negli adulti e nelle famiglie nel caso in cui una persona o un membro della famiglia presenti FH, con colesterolo plasmatico ≥ 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) per un adulto o ≥ 6 mmol/L (≥ 230 mg/dL) per un bambino, CHD precoce, xantomi tendinei o morte cardiaca improvvisa in età precoce. Nel trattamento della FH, i target terapeutici sono : colesterolo LDL $< 3,5$ mmol/L (< 135 mg/dL) per i bambini, $< 2,5$ mmol/L (< 100 mg/dL) per gli adulti e $< 1,8$ mmol/L (< 70 mg/dL) per gli adulti con CHD o diabete. Oltre agli interventi sullo stile di vita e alle indicazioni dietetiche, le priorità di trattamento sono (i) nei bambini, statine, ezetimibe

e resine sequestranti gli acidi biliari, e (ii) negli adulti, massime dosi di statine , ezetimibe, resine sequestranti gli acidi biliari, fibrati. L'aferesi dovrebbe essere disponibile per i soggetti FH omozigoti e per gli eterozigoti con CHD resistenti al trattamento farmacologico

Conclusion: A causa dell'importante grado di sotto-diagnosi e conseguente sotto-trattamento della FH, vi è a livello mondiale un urgente bisogno di screening diagnostici e trattamenti precoci e intensivi di questa condizione ad alto rischio.

PAROLE CHIAVE: ipercolesterolemia; diagnosi; FH; infarto miocardico; angina pectoris; malattie cardiovascolari; prevenzione.

Introduzione

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 (*low-density lipoprotein*)^{1,2}. Se non trattati, gli uomini e le donne con FH eterozigote con livelli di colesterolo di 8-15 mmol/L (310-580 mg/dL) sviluppano CHD rispettivamente prima dei 55 e dei 60 anni, mentre gli omozigoti con livelli di colesterolo di 12-30 mmol/L (460-1160 mg/dL) sviluppano CHD in età giovanile, e, se non vengono sottoposti a terapia, muoiono prima dei 20 anni. Tuttavia, una volta diagnosticati, gli eterozigoti possono essere efficacemente trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti per attenuare lo sviluppo di aterosclerosi e prevenire la CHD. Infatti, se gli individui con FH eterozigote (generalmente indicata come FH) sono diagnosticati relativamente presto nella vita e sono efficacemente trattati con statine, il loro rischio di infarto miocardico si avvicina a quello della popolazione generale³.

Il grado di sottostima e sottotrattamento di individui con FH nella popolazione generale è in gran parte sconosciuto. Si ritiene generalmente che tra i soggetti di razza bianca vi sia una prevalenza di FH eterozigote pari a 1/500 e di FH omozigote pari a 1/1.000.000^{1,2}; tuttavia, questi individui nella maggior parte dei Paesi non vengono diagnosticati⁴. Inoltre, questa prevalenza stimata teoricamente rappresenta probabilmente una sottostima, in quanto si basa sui tassi di prevalenza in campioni di pazienti ricoverati in ospedale e su registri di patologia, ed è influenzata dalla morte precoce nei pazienti con FH. Molti individui e famiglie con FH non sono identificati perché se affetti da CHD vengono considerati parte dell'enorme numero di persone con CHD, e di conseguenza sono sottodiagnosticati e quindi sottotrattati⁵

L'obiettivo di questo documento di consenso è quello di valutare criticamente l'entità della sottodiagnosi e del sottotrattamento della FH nel mondo. Sulla base delle evidenze disponibili e dell'opinione degli esperti, queste Linee Guida offrono suggerimenti su (i) il modo più efficace per diagnosticare persone e famiglie con FH e (ii) le strategie terapeutiche per una migliore e più efficace prevenzione della CHD in questi soggetti e famiglie a rischio estremamente elevato. Queste Linee Guida rappresentano il primo documento della Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi rivolto alla prevenzione della cardiopatia ischemica nella FH. Sono rivolte a cardiologi, endocrinologi, internisti, pediatri, medici di medicina generale, biologi clinici e a tutti i professionisti della salute che operano in Italia.

La FH è sotto-diagnosticata

La FH non ha una codifica indipendente nel sistema di classificazione internazionale delle malattie definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, perciò fare stime attendibili del numero di individui con diagnosi di questa condizione è difficile. Tra circa 200 Paesi/aree geografiche in tutto il mondo, siamo in grado di ottenere una stima del numero di persone con diagnosi di FH solo nei 23 Paesi/aree geografiche indicati nella **Figura 1**. Come indicato più sopra, la prevalenza teorica stimata della FH eterozigote nella popolazione è di 1/500; tuttavia, includendo circa 180 Paesi/aree geografiche non elencati nella **Figura 1**, <1% dei casi di FH vengono diagnosticati nella maggior parte dei Paesi, a dimostrazione della mancata (scarsa) priorità attribuita all' FH 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. Ad oggi, però, la prevalenza di FH non è stata valutata direttamente in un campione non selezionato dalla popolazione generale. Utilizzando il Copenhagen General Population Study⁶, un campione non selezionato della popolazione generale europea che comprende 69.016 partecipanti, la condizione di FH eterozigote è stata diagnosticata in base ai criteri del Lipid Clinic Network olandese (DLCN) (**Box 1**).

La prevalenza di individui classificati con FH certa o FH probabile (criteri DLCN con punteggio >5 punti) era pari a 0,73% (1/137) (**Figura 2**), con FH possibile (criteri DLCN con punteggio 3-5 punti) 6,3% (1/16) e con FH improbabile (Criteri DLCN <3 punti) 93%. È interessante notare che la prevalenza di FH certa o probabile era simile per le donne e gli uomini di età inferiore ai 60 anni; al contrario, al di sopra dei 60 anni, più donne che uomini erano in questa categoria. Questi risultati suggeriscono che molti uomini con FH erano morti in età più giovane, come si è visto anche in uno studio di prevalenza condotto nel regno Unito⁷. Per confronto, la prevalenza di FH probabile secondo i criteri MEDPED (Make Early Diagnosis Prevent Early Deaths) era 0,80% (1/128), mentre la prevalenza di FH certa o possibile secondo i criteri di Simon Broome era del 4,1% (1/25)⁶. Dei soggetti con FH certa o probabile secondo i criteri DLCN, circa il 50% avevano probabilmente una mutazione causativa.

Sulla base di estrapolazioni di queste prevalenze stimate fra 1/500-1/137, nel mondo tra 14 e 50 milioni di persone sarebbero affetti da FH (**Figura 3**); nella sola Europa si stima che questa condizione interessi tra 1,8 e 6,5 milioni di persone. Inoltre, si osservano prevalenze anche più elevate in sottopopolazioni per il cosiddetto “founder effect” (singola/singole mutazioni prevalenti) come negli Afrikaner in Sudafrica, nei Cristiani Libanesi e nei Franco-Canadesi². Nel loro insieme, questi dati suggeriscono che la FH è di gran lunga sottodiagnosticata nella maggior parte dei Paesi.

La FH è sotto-trattata

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 Study⁶, la prevalenza di CHD tra i partecipanti con FH certa/probabile era del 33% e solo il 48% dei soggetti con FH riceveva statine. Dato preoccupante, il rischio di malattia coronarica era aumentato di 12 volte (IC 95% 9-16-
volte) in individui con FH certa/probabile che non erano in trattamento con statine (**Figura 4**); risultati simili sono stati riportati in studi di coorte⁸. Il corrispondente aumento del rischio relativo di malattia coronarica nei soggetti con FH trattati con statine era aumentato di 9 volte (IC 95% 7-13 volte. Queste osservazioni suggeriscono che le dosi di statine erano insufficienti nel ridurre la colesterolemia in modo efficace, e che la terapia con statine era stata instaurata troppo tardi nella vita, in un momento in cui si era già sviluppata una grave aterosclerosi. Anche altri studi documentano un notevole sotto-trattamento degli individui con FH^{3, 6,8,9}.

Nel loro insieme, questi dati indicano che attualmente la maggioranza dei soggetti con FH non riceve farmaci ipocolesterolemizzanti o inizia questo trattamento tardi nella vita, anche in Paesi con servizi sanitari avanzati, e sottolineano drammaticamente il grado di sottostima e sottotrattamento della FH.

Fisiopatologia e genetica

La FH è causata da mutazioni nei geni che codificano per proteine chiave coinvolte nelle vie metaboliche che riguardano il recettore delle LDL e il suo ciclo metabolico (LDL-R re cycling), con conseguente diminuzione dell'uptake cellulare delle LDL e

conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche del colesterolo LDL¹ (**Figura 5**). All'interno degli epatociti, il colesterolo viene riciclato ovvero sintetizzato ex novo, attraverso una via sintetica in cui la reazione limitante è catalizzata dall'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi; le statine bloccano questo enzima. Il colesterolo è incorporato in lipoproteine a densità molto bassa (Very Low Density Lipoproteins, VLDL) contenenti apolipoproteina B, cioè i precursori intravascolari delle LDL, che a loro volta trasportano la maggior parte del colesterolo dal fegato ai tessuti periferici. L'endocitosi delle LDL via apolipoproteina B da parte delle cellule periferiche e degli epatociti avviene attraverso il recettore LDL (LDLR) e una proteina adattatore (LDLRAP). L'assenza di LDLRAP caratterizza la Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH)¹⁰⁻¹². La maggior parte dei recettori LDL viene riutilizzata (re cycling) e la proproteina convertasi subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9), complessata al recettore LDL, ne impedisce il riciclo intracellulare favorendone la degradazione e riducendo così il numero di recettori presenti sulle membrana cellulare (Fig. 6).

Gli effetti potenzialmente fatali delle forme eterozigote e omozigote di FH sono legati al conseguente aumento del colesterolo LDL plasmatico, la ritenzione di colesterolo da parte della parete arteriosa e la formazione di cellule schiumose all'interno dell'intima delle arterie, condizione che tipicamente progredisce ad aterosclerosi occlusiva con angina pectoris e/o rottura della placca con conseguente CHD (i.e infarto del miocardio)

La FH eterozigote è causata da mutazioni (in eterozigosi) con perdita di funzione nel gene *LDLR*, da mutazioni (in eterozigosi) nel gene *APOB* che alterano il dominio di legame dell'apolipoproteina B con il recettore LDL, o da mutazioni, (in eterozigosi) con guadagno di funzione nel gene *PCSK9*¹³ (Fig. 6). Attualmente in tutto il mondo,

sono state documentate oltre 1200 mutazioni in *LDLR*¹⁴; queste modificano tutti i domini funzionali della proteina recettore e comprendono singole mutazioni nucleotidiche, variazioni del numero di copie e mutazioni di splicing in tutto il gene *LDLR*. Una singola mutazione, Arg3500Gln, è responsabile della maggior parte delle alterazioni causali in *APOB*, mentre sono state rilevate >20 mutazioni in *PCSK9*. Le mutazioni eterozigoti in *LDLR*, *APOB* e *PCSK9* si trovano rispettivamente in >90%, ~5% e ~1% rispettivamente dei soggetti FH eterozigote portatori di mutazioni causative.² Mentre la prevalenza di mutazioni in *APOB* e *PCSK9* varia geograficamente, quelle in *LDLR* sono la causa più comune di FH in tutti i Paesi studiati finora.

La FH omozigote deriva da mutazioni in omozigosi o più spesso da mutazioni in eterozigosi composta nei geni *LDLR* o *ARH*. Alcuni rari soggetti sono “doppi eterozigoti”, cioè hanno mutazioni in eterozigosi in due dei quattro geni di cui sopra, determinando di solito un fenotipo che è intermedio tra quello degli FH eterozigoti e degli FH omozigoti.

Diagnosi clinica vs diagnosi genetica

Storicamente, la FH eterozigote veniva diagnosticata clinicamente, e fenotipicamente venivano identificati i casi più gravi, cioè quelli con gravi aumenti di colesterolo LDL, malattia coronarica prematura familiare e xantomatosi tendinea¹. Tuttavia, la comprensione delle cause genetiche di questa malattia, cioè mutazioni del recettore LDL, dell'apolipoproteina B, di PCSK9 e della proteina adattatore del recettore LDL, ha reso disponibile l'individuazione diretta di tali mutazioni 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 di FH, ma non una diagnosi molecolare (**Figura 7**)^{15,16}. Ci possono essere quindi altri geni chiave coinvolti in questa malattia; in alternativa, questi individui possono avere una condizione poligenica alla base dell'aumentato livello di LDL, senza il contributo dei geni classici coinvolti nella patogenesi dell' FH.

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. (**Figura 7**)^{15,16} Questi individui possono avere altri geni favorevoli e/o uno stile di vita che riducono l'impatto biologico della mutazione; tuttavia, tenuto conto dell'esposizione ai livelli di LDL nel corso della vita, essi dovrebbero essere considerati per un trattamento farmacologico per raggiungere i livelli target di LDL colesterolo indicati più sotto.

Chi sottoporre a screening

Si raccomanda lo screening della FH in bambini, adulti e famiglie, secondo i seguenti criteri:

1. presenza di FH in membri della famiglia
2. colesterolo plasmatico ≥ 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) in un soggetto adulto o in un membro adulto della famiglia (o $>95^{\circ}$ percentile per età e sesso specifico per il Paese)

3. colesterolo plasmatico ≥ 6 mmol/L (≥ 230 mg/dL) in un bambino o in un bambino membro della famiglia (o $>95^{\circ}$ percentile per età e sesso specifico per il Paese)
4. CHD prematura nel soggetto o in un membro della famiglia
5. xantomi tendinei nel soggetto o in un membro della famiglia
6. morte cardiaca improvvisa prematura in un membro della famiglia

La probabilità più elevata di identificare la FH è associata a livelli molto elevati di colesterolo LDL, xantomi tendinei e/o CHD prematura in un familiare¹⁵.

E' essenziale costruire un albero genealogico della famiglia (**Figura 8**), per la valutazione della probabilità di FH stimata come indicato nel **Box 1**. In caso di FH probabile o definita, deve essere condotto lo screening a cascata, con misurazione del colesterolo LDL nella famiglia, e il soggetto, se disponibile, deve essere sottoposto al test genetico, con successivi test a cascata nella famiglia se viene trovata una mutazione causativa. I membri della famiglia da sottoporre a valutazione sono principalmente parenti biologici di primo grado, cioè genitori, fratelli e figli. Dovrebbero anche essere considerati i parenti biologici di secondo grado, tra cui nonni, zii, zie, nipoti e fratellastri. L'evento "premature" si presenta prima dei 55 anni nei maschi e prima dei 60 anni delle femmine tra i parenti di primo grado e nei parenti di secondo grado, le età corrispondenti sono 50 e 55 anni (**Box 1**).

Diagnosi

La diagnosi di FH si basa su cinque criteri: 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 ¹⁷ (**Box 1**). Le cause secondarie di iperlipidemia devono essere escluse mediante rilevazione di enzimi epatici, funzionalità renale e ormoni tiroidei nella norma e assenza di iperglicemia ed albuminuria (**Box 2**). Oltre alla costruzione dell' albero genealogico (**Figura 8**), devono essere eseguiti un esame clinico sistematico per rilevare la presenza di xantomi tendinei e tuberosi e di arco corneale. La valutazione ecografica del tendine di Achille, quando disponibile, aumenta il tasso di identificazione degli xantomi¹⁸.

Nonostante gli elevati livelli di colesterolo totale siano ≥ 310 mg/dl (≥ 230 mg/dl nei bambini), i livelli di trigliceridi e lipoproteine ad alta densità (HDL) sono generalmente non alterati. La presenza di ipertrigliceridemia non esclude la diagnosi di FH; tuttavia, devono essere considerate altre cause di ipertrigliceridemia e potrebbe essere necessario un trattamento¹⁹.

Allo scopo di stabilire una diagnosi clinica, sono raccomandati i criteri del Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (**Box 1**). Negli individui con diagnosi certa o probabile di FH (DCLN >5) e particolarmente in quelli con xantomi e con colesterolo plasmatico elevato in aggiunta a storia familiare positiva per CHD, genetico è fortemente raccomandato il test. Quando viene identificata una mutazione causativa in un paziente, dovrebbero essere sottoposti a test genetico anche i suoi familiari di primo grado (**Figura 8**).

Valutazione del rischio (fattori di rischio)

Va sottolineato che i sistemi di calcolo del rischio, quali lo SCORE europeo, il Framingham Risk Score americano o le Carte italiane del progetto Cuore (www.cuore.iss.it), non sono adatti per i soggetti FH, in quanto questi individui hanno un rischio molto più elevato a causa dell'esposizione a elevati livelli di colesterolo LDL per tutta la vita (**Figura 9**). Tuttavia, non tutti gli individui con FH, diagnosticati clinicamente o attraverso una mutazione causativa, sviluppano aterosclerosi e CHD

nella stessa misura. Alcuni sviluppano la malattia in giovane età, altri in età più avanzata, altri possono anche non sviluppare CHD prima di morire per altre cause. Altri fattori di rischio oltre all'elevato colesterolo LDL concorrono nel determinare l'insorgenza di CHD (**Figura 9**) così come osservato nei non FH²⁰; pertanto la valutazione di tali fattori può aiutare a stimare il rischio di CHD²¹.

Il concetto di *cumulative burden* (carico cumulativo) del colesterolo LDL (**Figura 9**) può illustrare l'importanza di un trattamento precoce. Il carico cumulativo di colesterolo LDL di una persona di 55 anni senza FH è tipicamente 160 mmol, sufficiente a sviluppare CHD (**Figura 9**; dati derivati^{21, 23}). Per un individuo con FH eterozigote, tale carico è raggiunto a 35 anni, se la malattia non è trattata, a 48 anni se la malattia è trattata dai 18 anni ed a 53 anni se la malattia è trattata dai 10 anni di età. Un soggetto con FH omozigote non trattata raggiungerà questo livello all'età di 12,5 anni (legenda della figura 8).

Gli uomini sviluppano CHD prima delle donne; inoltre, l'ipertensione, il fumo, il diabete e alti livelli di trigliceridi/bassi livelli di colesterolo HDL¹⁹ sono tutti ulteriori fattori di rischio ben noti di CHD. Inoltre, la lipoproteina(a), o Lp(a), può essere particolarmente elevata in FH eterozigoti o omozigoti clinicamente diagnosticati^{24, 26}. Infatti, è ormai ben dimostrato che elevati livelli di Lp(a) costituiscono un fattore di rischio con un ruolo causale nella malattia cardiovascolare, indipendentemente dal livello di colesterolo LDL^{26, 27} e studi in soggetti FH dimostrano che aumentate concentrazioni di Lp(a) sono un importante fattore di rischio cardiovascolare in questa condizione²⁸. In altre parole, elevati livelli di Lp(a) aumentano significativamente il rischio di malattia cardiovascolare prematura in soggetti già a rischio molto elevato a causa della FH. Se la Lp(a) è particolarmente elevata, devono essere avviate terapie aggressive ipolipemizzanti di combinazione; nei soggetti con aterosclerosi grave e/o CHD, deve essere considerata la LDL/Lp(a) aferesi, in linea con le recenti raccomandazioni dell'European Atherosclerosis Society (EAS)²⁷.

Aterosclerosi asintomatica

Per migliorare la classificazione del rischio, le Linee Guida 2012 di Prevenzione Cardiovascolare²⁰ dell'European Society of Cardiology (ESC) raccomandano le tecniche di imaging per rilevare l'aterosclerosi asintomatica nei soggetti a rischio intermedio. In soggetti FH asintomatici o in quelli con una storia familiare poco chiara dovrebbe essere considerata la valutazione dell'aterosclerosi subclinica. Infatti la presenza di aterosclerosi ridurrebbe il target di colesterolo LDL da raggiungere, richiedendo un trattamento farmacologico più intensivo ed inoltre potrebbe motivare i pazienti a migliorare l'aderenza alla terapia.

Le tecniche per l'identificazione dell'aterosclerosi subclinica sono, in primo luogo, l'ecografia carotidea ed il calcium score coronarico; anche l'indice caviglia-braccio, l'angiografia coronarica mediante tomografia computerizzata e l'elettrocardiogramma da sforzo possono essere impiegati in pazienti asintomatici sulla base delle indicazioni cliniche.

Alcune linee guida^{17,21}, ma non tutte²⁹, sottolineano il valore delle tecniche di imaging non invasive nella valutazione e gestione dei soggetti asintomatici con FH.

L'aumento dello spessore dell'intima-media carotidea (cIMT) o la presenza di placche hanno sempre dimostrato di essere indici (marcatori) di aumentato rischio di eventi cardiaci e ictus. Gli adulti con FH hanno un cIMT aumentato, che è direttamente correlato alla concentrazione plasmatica di colesterolo LDL³⁰, e la riduzione di spessore ottenuta con la terapia è correlata all'intensità del trattamento ipocolesterolemizzante³¹.

Nei bambini affetti da FH, un aumento del cIMT può identificare i soggetti ad alto rischio e la dimostrazione di regressione del cIMT con il trattamento precoce può essere molto motivante nei pazienti pediatrici³².

La calcificazione delle arterie coronarica è un marker surrogato di aterosclerosi, e la sua intensità è proporzionale all'entità della placca aterosclerotica e al rischio di malattia cardiovascolare²⁰. La presenza di calcificazione e di aterosclerosi delle arterie coronariche e la gravità stimata dalla tomografia computerizzata identifica soggetti FH con aumentato rischio cardiovascolare e suggerisce la necessità di una più intensa terapia ipolipemizzante; tuttavia, l'assenza di questi indici (marcatori) non dovrebbe precludere la terapia ipolipemizzante in quanto in questi individui sono probabilmente presenti placche diffuse non calcifiche. Un indice caviglia-braccio <0,9 è un metodo semplice ed economico per la diagnosi di aterosclerosi periferica e identifica i soggetti ad aumentato rischio di malattia cardiovascolare. Infine, nel contesto di una valutazione cardiologica, può essere preso in considerazione l'elettrocardiogramma da sforzo negli adulti con FH a rischio molto elevato. Questo test deve essere eseguito immediatamente in caso di insorgenza di sintomi riferibili a malattia cardiovascolare (18, 26)

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 (**Figura 8**). 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 di età inferiore ai 55 /60 anni in uomini/donne con CHD; per stabilire la diagnosi clinica dovrebbero essere utilizzati i criteri del Dutch Lipid Clinic Network (**Box 1**). Lo screening universale dei bambini è stato spesso suggerito, ma, al momento, attuato solo in Slovenia, all'età di 5 anni. Lo screening a cascata, utilizzando il protocollo descritto nel **Box 3**, è risultato fattibile e accettabile in Europa sia per soggetti con FH che per i medici in conformità con le

raccomandazioni di tutte le recenti linee guida sulla FH. Perchè sia cost-effective, lo screening a cascata dovrebbe essere sistematico e coordinato a livello centrale da un centro specializzato e realizzato utilizzando una combinazione di profili dei lipidi plasmatici e test genetici; tuttavia, se la mutazione non è nota o i test genetici di screening non sono disponibili, può essere eseguito utilizzando i soli profili lipidici plasmatici. L'esecuzione a cascata dei test nelle famiglie con una mutazione causativa nota è stata attuata con grande successo nei Paesi Bassi nel corso degli ultimi 15 anni, utilizzando operatori qualificati in campo genetico, e ha portato all'individuazione di circa il 71% degli individui con FH teoricamente previsti nel Paese (**Figura 1**).

Un altro approccio mirato, promettente ma non testato, sarebbe lo screening per ipercolesterolemia di tutti i bambini, ad esempio in una delle fasi dei programmi di immunizzazione infantile, e poi, per i bambini con colesterolo totale superiore a 6 mmol/L (o >95° percentile specifico per il Paese), uno screening a cascata "inverso", testando i loro genitori. Questo approccio si basa sul fatto che, nei bambini rispetto agli adulti, i valori di colesterolo LDL si differenziano molto più tra FH negativa a mutazioni e FH positiva a mutazioni. Tuttavia, dato che i genitori possono non essere i parenti di sangue, il test del DNA dei bambini presenta un dilemma etico³³.

Target di colesterolo LDL

Si raccomandano i seguenti target di colesterolo LDL nei pazienti FH, in accordo con le recenti linee guida EAS/ASC:

1. Bambini <3,5 mmol/L (<135 mg/dL)
2. Adulti <2,5 mmol/L (<100 mg/dL)³⁴
3. Adulti con CHD o diabete <1,8 mmol/L (<70 mg/dL)⁴

Per ragioni etiche, non sono stati condotti trial randomizzati finalizzati a documentare i benefici della terapia ipolipemizzante specificamente nei soggetti FH; tuttavia, i target di trattamento si basano sui dati di ampi “trials” condotti su individui non FH.³⁵ Il colesterolo LDL è l’obiettivo primario del trattamento e la riduzione della mortalità cardiovascolare è proporzionale all’entità della riduzione delle LDL: ogni 1 mmol/L di riduzione della concentrazione di LDL è associata a una riduzione del 22% della mortalità cardiovascolare e del 12% della mortalità totale in 5 anni³⁵. Tutti gli individui con FH al di sotto dei 40 anni dovrebbero essere considerati a rischio cardiovascolare molto elevato, essendo stati esposti ad alti livelli di colesterolo LDL sin dalla nascita³⁶ (**Figura 9**).

Trattamento

Tutti i soggetti con FH e le loro famiglie devono ricevere tutte le raccomandazioni di correzione dello stile di vita³⁷, inclusi interventi sul fumo, sulla dieta e sull'attività fisica. I fumatori devono smettere di fumare. Quando necessario si consiglia di indirizzare queste persone a centri/programmi specializzati per la gestione del tabagismo,. La raccomandazione rivolta a bambini e giovani adulti di non iniziare a fumare è particolarmente importante.

Quando è possibile, un dietista deve favorire l'adozione di una dieta sana, con il coinvolgimento di tutta la famiglia. Deve essere ottenuta una registrazione completa delle abitudini alimentari e i consigli dietetici dovrebbero essere individualizzati.

Possono essere presi in considerazione alimenti funzionali noti per abbassare il colesterolo LDL, come steroli, stanoli vegetali e riso rosso fermentato, che tuttavia non consentono una sufficiente riduzione del colesterolo. L'obiettivo principale della

consulenza nutrizionale è quello di evitare il sovrappeso e ridurre la quantità di cibo e bevande con elevato contenuto di colesterolo, grassi saturi e grassi *trans*.

Deve essere prescritto un esercizio fisico regolare . Negli adulti con FH, la valutazione della funzione cardiovascolare deve essere effettuata prima di iniziare a praticare qualsiasi tipo di esercizio fisico impegnativo.

La terapia con farmaci ipolipemizzanti deve essere iniziata immediatamente al momento della diagnosi negli adulti ed è fortemente raccomandata a 8-10 anni nei bambini, insieme a modifiche dello stile di vita. La priorità per la farmacoterapia dovrebbe essere:

- Bambini <14 anni:

1. statine
2. ezetimibe
3. resine sequestranti gli acidi biliari
4. terapia di combinazione

Le statine per i bambini <14 anni dovrebbero essere solo quelle indicate come più sicure sulla base delle evidenze dei trials.

- Adulti e adolescenti con età superiore a 14 anni:

1. statina ad alta efficacia alla massima dose
2. ezetimibe
3. resine sequestranti gli acidi biliari
4. fibrati (se trigliceridi elevati)
5. LDL aferesi negli omozigoti (anche di età <14 anni) e negli eterozigoti con CHD resistenti al trattamento
6. nuove terapie (vedi sotto)

La massima dose di statina ad alta efficacia deve essere iniziata alla prima visita e può essere atorvastatina 40 o 80 mg oppure rosuvastatina 20 o 40 mg; simvastatina 80 mg non deve essere usata, poiché questa dose è stata associata ad elevato rischio di miosite e rhabdomiolisi.

Le statine sono farmaci di prima scelta a causa delle numerose e consistenti evidenze di riduzione statine-mediata degli eventi cardiovascolari maggiori.^{20,34,35,38,39} L'introduzione delle statine ha anche ridotto gli eventi coronarici in soggetti con FH^{3,4} tanto che il trattamento prima dell'insorgenza di CHD porta ad una sopravvivenza libera da CHD simile a quelli della popolazione generale (**Figura 10**). Tuttavia, meno di un soggetto con FH su 20 raggiunge il target raccomandato di colesterolo LDL⁴⁰. Pertanto, dato che: i) la maggior parte dei soggetti FH ha bisogno di ridurre il colesterolo LDL di almeno il 50%; ii) molti soggetti FH ricevono dosi di statine basse o intermedie, insufficienti per conseguire gli obiettivi di livelli ottimali di LDL e iii) molti medici non titolano la dose di farmaco nonostante risultati subottimali, si consiglia di iniziare la terapia farmacologica in adulti con FH con la dose massima di una statina ad alta efficacia. La valutazione clinica di efficacia e sicurezza è consigliabile dopo 4-6 settimane dall'inizio del trattamento.

Nonostante l'utilizzo delle più alte dosi di statine ad alta efficacia, molti soggetti con FH non raggiungeranno i livelli obiettivo di LDL con la sola monoterapia. In questa situazione è raccomandata la co-somministrazione di un inibitore di assorbimento del colesterolo, come ezetimibe. Questa combinazione di farmaci riduce il colesterolo LDL del 60-70%. Per i soggetti a rischio molto elevato con CHD nota o diabete di tipo 2 e con colesterolo LDL al di sopra di 1,8 mmol/L (70 mg/dL), è consigliata l'aggiunta di

una resina sequestrante gli acidi biliari (colestiramina, colestipolo o colesevelam) quando si rende necessario un terzo farmaco.

Negli individui FH con elevati trigliceridi e/o basso colesterolo HDL, o con livelli di trigliceridi superiore a 5 mmol/l (>500 mg/dL) può essere considerata una combinazione di statina ad alta efficacia alla massima dose con fibrati, soprattutto fenofibrato (dato il suo soddisfacente profilo di interazione farmacologica)¹⁹. I dettagli sull'efficacia, sulla sicurezza e sulla gestione dei farmaci ipolipemizzanti sono stati oggetto di una precedente rassegna⁴¹.

Soggetti con FH che presentano intolleranza alle statine richiedono una particolare attenzione per garantire che siano testate diverse statine, e quando sia possibile per combinare, su base individuale, una statina a basse dosi con ezetimibe e resine. Infatti, ezetimibe può essere associata a tutte le statine e ciò permette di saggiare l'associazione più efficace in rapporto alla migliore tollerabilità: ad esempio, laddove un paziente tollerasse poco statine come la simvastatina, la lovastatina o l'atorvastatina (che vengono metabolizzate via CYP450 3A4) o come la rosuvastatina o la fluvastatina (CYP450 2C9), si potrebbe associare ezetimibe alla pravastatina (di per sé scarsamente efficace nel raggiungere il target richiesto nei pazienti FH), in tal modo ottenendo una riduzione di LDL leggermente inferiore ma comunque attorno al 50%.

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-afesi. L'afesi settimanale o bi-settimanale riduce il colesterolo LDL del 50-70% e ha benefici clinici in soggetti con FH grave⁴². Le soglie per l'inizio della procedura di afesi variano da Paese a Paese. Ad esempio, in Germania i soggetti FH con CHD idonei al trattamento aferetico sono

quelli in cui il colesterolo LDL non può essere abbassato sotto 2,6 mmol/L (100 mg/dL) nonostante la terapia farmacologica, mentre negli Stati Uniti la soglia corrispondente è 5,2 mmol/L (200 mg/dL).

Bambini con ipercolesterolemia familiare

Nella FH, il colesterolo elevato è già presente alla nascita e ciò porta a precoci lesioni aterosclerotiche. Le nostre raccomandazioni in bambini con questa condizione si basano su trial pediatrici che hanno mostrato buona tolleranza alle statine ed efficacia in termini di riduzione delle LDL^{43, 44}, insieme a riduzione della progressione di aterosclerosi subclinica^{32, 45}.

La fascia di età ottimale per lo screening dovrebbe essere compresa tra 2 e 10 anni, secondo quanto determinato dalla discriminazione ottimale ottenuta utilizzando la misurazione del colesterolo tra i bambini con e senza FH. Attualmente, si ritiene irragionevole iniziare la dieta prima di 2 anni; inoltre, non ci sono dati di sicurezza sull'uso delle statine prima di 8-10 anni di età. D'altra parte, più precocemente vengono avviati lo screening e il trattamento, maggiore è il beneficio e la aderenza alla terapia per il futuro³¹.

Colesterolo totale, trigliceridi, colesterolo LDL e colesterolo HDL, devono essere misurati alla prima visita. Se il colesterolo totale o il colesterolo LDL sono elevati, deve essere eseguito un secondo profilo lipidico dopo 2 o 3 mesi di modifiche dietetiche, insieme ad altre analisi biochimiche per escludere l'iperlipidemia secondaria (vedi sopra) e di altri fattori di rischio come la Lp(a). Una volta rilevata nel bambino l'ipercolesterolemia, è importante stabilirne la trasmissione verticale nella famiglia attraverso la costruzione dell'albero genealogico (**Figura 8**), poiché la consapevolezza

della natura genetica della malattia può migliorare la aderenza al trattamento sia del bambino che dei suoi genitori.

Per la diagnosi nei bambini con un genitore con FH, un livello di colesterolo LDL >3,5 mmol/L (>135 mg/dL) è fortemente suggestivo della presenza di FH. I test genetici devono essere effettuati in tutti i figli di genitori con FH ed una mutazione causativa, anche se i livelli di colesterolo LDL non sono elevati, tenendo presenti le questioni etiche associate ai test genetici nei bambini³³. L'assenza di un test genetico positivo nei genitori non esclude la presenza di FH in un bambino con il colesterolo alto (**Figura 7**), ed è probabile una diagnosi clinica di FH se un bambino con colesterolo LDL >3,5mmol/L ha un genitore con un punteggio > 5 secondo il Dutch Lipid Clinic Network (**Box 1**). È importante sottolineare che molti bambini appartenenti a famiglie con FH seguono una dieta sana ed hanno così livelli di colesterolo LDL più bassi di quanto atteso. Nei bambini, xantomi e arco corneale non sono criteri clinici affidabili, in quanto compaiono solo più tardi nella vita; tuttavia se sono presenti, sono indicativi di FH omozigote. Inoltre riveste un' estrema importanza la dimostrazione di una mutazione genetica causativa in *LDLR*, *PCSK9* o *APOB* nel considerare un trattamento farmacologico da protrarsi per tutta la vita.

La consulenza dietetica da parte di uno specialista dovrebbe iniziare dopo i 2 anni. Le raccomandazioni alimentari sono simili a quelle degli adulti con FH; particolare cautela è comunque necessaria per evitare la restrizione calorica (in assenza di eccesso di peso) e per monitorare la curva di crescita. Dato che gli studi sull'integrazione alimentare nei bambini non sono conclusivi, non è possibile raccomandare alcun integratore.

Sono già state descritte le priorità nella scelta dei farmaci ipolipemizzanti nei bambini.

Per questo paradigma terapeutico, non ci sono studi a lungo termine che abbiano valutato i benefici cardiovascolari dei farmaci ipolipemizzanti. Pertanto, e come accade

spesso in pediatria, la decisione terapeutica si basa su estrapolazioni sia da studi negli adulti sia da studi pediatrici a breve termine che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della terapia farmacologica sulla riduzione del colesterolo LDL o su end point intermedi³². Gli studi pediatrici hanno esaminato la tollerabilità e la sicurezza di questi farmaci nella fascia di età tra 8-10 anni d'età; perciò si raccomanda l'inizio della terapia con statine, se necessaria, a 8-10 anni, e quando la diagnosi di FH è supportata da un test genetico o da solide basi cliniche. Come menzionato sopra, il target di colesterolo LDL nei bambini è <3,5 mmol/L (<135 mg/dL); tuttavia, la presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare (**Figura 9**) possono ridurre questo target o l'età di inizio della terapia con statine.

Efficienza in termini di costo

Gli individui affetti da FH comportano costi per il sistema sanitario per tutta la loro vita; se la malattia non viene diagnosticata, questi costi possono includere quelli connessi ad un'eventuale CHD prematura (**Figura 10**). D'altra parte, se la malattia è in trattamento, tali costi comprendono la spesa per le terapie ipolipemizzanti e per gli operatori sanitari impegnati nella diagnosi e cura. Gli studi di economia sanitaria hanno dimostrato che l'individuazione e il trattamento adeguato dei soggetti con FH comportano notevoli risparmi complessivi⁴⁶. Per gli individui in cui è stata trovata la mutazione, lo screening a cascata dei loro parenti tramite i test genetici è molto conveniente, in quanto circa il 50% di loro avranno ereditato la mutazione. A causa dell'esposizione per tutta la vita all'accumulo di colesterolo LDL (**Figura 9**), i soggetti con FH richiedono una terapia ipolipemizzante intensiva e nonostante questo richieda l'uso di agenti più costosi, il trattamento rimane comunque cost-effective⁴⁷.

Il costo dei test genetici a cascata e della terapia intensiva con statine nei soggetti FH è di € 3-4000, che si raffronta molto favorevolmente con lo screening mammografico per il cancro al seno⁴⁸. È stato stimato che la terapia ipolipemizzante ad alta intensità con statine porterebbe a 101 decessi in meno per cause cardiovascolari ogni 1000 individui FH trattati. Estrapolando questo dato alla popolazione dell'UE di 500 milioni di individui (con una stima di 1.000.000 soggetti FH), circa € 4700 milioni potrebbero essere risparmiati dagli eventi cardiovascolari evitati, se tutti i parenti dei probandi fossero identificati e trattati in modo ottimale per un periodo di 55 anni, pari a un risparmio annuale di € 86 milioni⁴⁹.

Nuove terapie

Il raggiungimento degli obiettivi di colesterolo LDL nel corso del tempo è fondamentale nei soggetti FH, soprattutto per ridurre il rischio cumulativo in tutto l'arco della vita³⁶ (**Figure 9 e 10**). La terapia con statine è spesso inadeguata per raggiungere questo obiettivo⁶, nonostante l'uso di dosi massimali e/o di terapie di combinazione con ezetimibe, resine sequestranti gli acidi biliari o fibrati. Sono quindi essenziali nuove strategie terapeutiche ben tollerate in aggiunta alla terapia con statine. Quattro classi di nuovi efficaci agenti che riducono LDL e Lp(a) sono attualmente in fase avanzata di sviluppo, come descritto di seguito, ma sono necessari ulteriori studi sulla sicurezza e sull'efficacia a lungo termine, unitamente alla tollerabilità nel tempo. Una prima linea di sviluppo comprende *anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9*, che riducono il colesterolo LDL fino al 60-70 % e Lp(a) fino al 20% in soggetti eterozigoti FH³⁰ trattati con statine. La funzione di PCSK9 è stata descritta in precedenza.

Un secondo approccio consiste nell'impiego dell' *oligonucleotide anti-senso mipomersen* che agisce riducendo la produzione epatica di apolipoproteina B attraverso la degradazione del suo mRNA, con conseguente riduzione dell'assemblaggio e della produzione di tutte le lipoproteine aterogene. Nei soggetti FH eterozigoti con CHD in terapia con la massima dose tollerata di statine, mipomersen ha ridotto il colesterolo LDL del 28%, la Lp(a) del 21% e l'apoB del 26%⁵¹. Gli effetti indesiderati includono reazioni al sito di iniezione e sintomi simil-influenzali.

Terzo, *lomitapide* inibisce la proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP), interferendo nell'assemblaggio epatico e nella secrezione delle VLDL, dal momento che questa proteina è fondamentale per il trasferimento dei trigliceridi sull'apolipoproteina B. Nei soggetti con FH omozigote in sola dieta, la riduzione massima ottenuta con lomitapide è stata del 51% per il colesterolo LDL, del 79% per il colesterolo VLDL, del 65% per i trigliceridi e del 56% per l'apolipoproteina B e 15% per Lp(a); tuttavia sono frequenti steatosi epatica ed effetti collaterali gastrointestinali⁵².

Infine, *gli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo* (CETP) (anacetrapib e evacetrapib) riducono l'eteroscambio e/o il trasferimento netto di massa degli esteri del colesterolo dalle HDL alle particelle contenenti apolipoproteina B (chilomicroni, VLDL, LDL e lipoproteina(a)) ed il trasferimento di trigliceridi da queste ultime alle HDL. Anacetrapib abbassa il colesterolo LDL e la Lp(a) fino al 40% se aggiunto al trattamento con statine in soggetti senza FH, e aumenta i livelli di colesterolo HDL del 140%⁵³.

Sommario per la diagnosi e il trattamento

La **Figura 11** riassume i diversi aspetti che si riferiscono alla diagnosi e alla terapia della FH: chi sottoporre a screening, diagnosi, valutazione del rischio (fattori di rischio), screening di aterosclerosi asintomatica, screening a cascata, target di colesterolo LDL e trattamento.

Si consiglia 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. In Italia, c'è un urgente bisogno di promuovere l'educazione dei medici al fine di migliorare la gestione della FH, di istituire network di cliniche specializzate e di istituire laboratori per lo screening genetico che operino in modo concertato. Si auspica fortemente che si realizzi un' iniziativa multidisciplinare ed internazionale che persegua questi obiettivi.

Box: Sintesi operativa per la medicina generale

Screening

Valutazione del profilo lipidico “di base” (colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi e colesterolo LDL calcolato) in

- presenza di FH in membri della famiglia
- CHD prematura nel soggetto o in un membro della famiglia
- xantomi tendinei nel soggetto o in un membro della famiglia
- morte cardiaca improvvisa prematura in un membro della famiglia

La stima del rischio CV globale, da effettuarsi periodicamente in tutti gli adulti dai 35-40 anni consentirà inoltre di valutare il profilo lipidico (sia pur più tardivamente) in tutta la popolazione assistita

Quando sospettare FH

Si deve sospettare FA in presenza di

- colesterolo totale plasmatico ≥ 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) in un soggetto adulto o in un membro adulto della famiglia (o $>95^{\circ}$ percentile per età e sesso specifico per il Paese) **dato che è una consensus italiana indicare il valore per l'Italia**
- colesterolo totale plasmatico ≥ 6 mmol/L (≥ 230 mg/dL) in un bambino o in un bambino membro della famiglia (o $>95^{\circ}$ percentile per età e sesso specifico per il Paese) **Vedi sopra**

La più alta probabilità di identificare la FH è associata a livelli molto elevati di colesterolo LDL, xantomi tendinei e/o CHD prematura in un familiare

Cosa fare in presenza di sospetta FH

E' essenziale costruire un albero genealogico della famiglia (vedi **Figura 7**) e stimare la probabilità di FH stimata (come indicato nel **Box 1**) e in caso di FH probabile o definita il soggetto deve essere sottoposto al test genetico (se disponibile).

In caso non sia possibile raggiungere un sufficiente livello di certezza diagnostica è necessario inviare il paziente ad un centro di secondo livello

Cosa fare dopo la diagnosi di FA

Valutare il rischio CV.

I sistemi di calcolo del rischio, quali lo SCORE europeo o il Framingham Risk Score americano o ISS italiano, non sono adatti per i soggetti FH, in quanto questi individui hanno un rischio molto più elevato a causa dell'esposizione a elevati livelli di colesterolo LDL per tutta la vita. Tuttavia, non tutti gli individui con FH, diagnosticati clinicamente o attraverso una mutazione causativa, sviluppano aterosclerosi e CHD nella stessa misura. E' pertanto opportuno in tutti

- Visita standard per valutare apparato CV
- ECG basale
- Ecodoppler tronchi sovraortici
- Determinazione lipoproteina a -Lp (a)

L'indice caviglia-braccio ed l'elettrocardiogramma da sforzo possono essere tecniche aggiuntive in casi particolari.

Valutare i familiari

In caso di FH probabile o definita, deve essere condotto lo screening a cascata, con misurazione del colesterolo LDL, nella famiglia con successivi test genetico a cascata (se disponibile) nella famiglia se viene trovata una mutazione causativa. I membri della famiglia da sottoporre a valutazione sono principalmente parenti biologici di primo grado, cioè genitori, fratelli e figli. Dovrebbero anche essere considerati i parenti biologici di secondo grado, tra cui nonni, zii, zie, nipoti e fratellastri

Ottenere esenzione

In caso di diagnosi di FH può essere utile che il paziente riceva l'esenzione per patologia (in assenza di esenzioni più estese già in essere per altri motivi). L'invio al centro di secondo livello deve essere non solo motivato sulla richiesta (per eventuale esenzione per FH), ma anche accompagnata da breve relazione in cui si riportano gli elementi diagnostici utilizzati.

Terapia

Tutti i soggetti con FH (e familiari) devono ricevere tutte le raccomandazioni di correzione dello stile di vita

Si raccomandano i seguenti target di Colesterolo LDL.

- Bambini < 3,5 mmol/l (< 135 mg/dl)
- Adulti < 2,5 mmol/l (< 100 mg/dl)
- Adulti con CHD e/o diabete e/o elevate Lp(a) e/o danno d'organo < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl)

Se non raggiungibili a causa dei livelli iniziali molto elevati l'obiettivo è la riduzione almeno del 50% rispetto ai livelli basali

La terapia con farmaci ipolipemizzanti deve essere iniziata immediatamente al momento della diagnosi negli adulti ed è fortemente considerata a 8-10 anni nei bambini, insieme a modifiche dello stile di vita. La priorità per la farmacoterapia dovrebbe essere:

- Bambini <14 anni:
 5. statine
 6. ezetimibe
 7. resine sequestranti gli acidi biliari

Le statine per i bambini <14 anni dovrebbero essere solo quelle indicate come sicure in questa sottopopolazione. **Specificare quali**

Adulti e bambini con età superiore a 14 anni:

7. statina ad alta efficacia alla massima dose
8. ezetimibe
9. resine sequestranti gli acidi biliari
10. fibrati (se trigliceridi elevati)

In caso non si raggiungano gli obiettivi bisogna considerare l'invio al centro specialistico in grado di gestire LDL aferesi negli omozigoti e negli eterozigoti con CHD resistenti al trattamento e le nuove terapie (vedi testo). Il ricorso al centro specialistico è evidentemente possibile anche nel caso il MMG si trovi in difficoltà a gestire le terapie sopra citate; la consulenza è consigliata sempre per i bambini.

Legende

Figura 1. Percentuale di individui con diagnosi di FH in diversi Paesi/aree geografiche espressi come frazione dei soggetti teoricamente previsti essere affetti da FH sulla base di una frequenza di 1/500 nella popolazione generale. Poiché la maggior parte dei Paesi non ha registri validi a livello nazionale per la FH, le diverse cifre di questa figura rappresentano la miglior ipotesi da parte di medici/scienziati particolarmente interessati alla FH nei rispettivi Paesi. Dei circa 180 Paesi/aree geografiche restanti, non sono disponibili informazioni affidabili sul numero di individui con diagnosi di FH.

I numeri in questa figura sono forniti da Michael Livingston, Steve E. Humphries (UK), Olivier S. Decamps (Belgio). Per il Belgio, 10.000 soggetti sono stati rimborsati per il trattamento della FH, ma solo circa 800 sono stati diagnosticati come FH tramite test genetici (quest'ultimo indicato in figura).

Figura 2. Prevalenza di FH certa o probabile secondo i criteri del Dutch Lipid Clinic Network nel Copenhagen General Population Study per classi di età di 20 anni e per sesso. Basato su 69.016 individui.

Adattato da Benn, Tybjærg-Hansen, Watts e Nordestgaard JCEM 2012;97:3956-3964⁶.

Figura 3. Milioni di individui stimati con FH per regioni OMS e per gruppi di reddito. Sono mostrate le stime per la frequenza teorica dei soggetti con FH eterozigote di 1/500 nella popolazione generale¹, e per la frequenza di 1/137 rilevata direttamente nella popolazione danese⁶, una tipica nazione del Nord Europa.

Figura 4. Rischio di malattia coronarica in funzione dei criteri del Dutch Lipid Clinic Network per la diagnosi di FH in soggetti in o senza trattamento con statine nella

popolazione generale. Basato su 69.016 individui dal Copenhagen General Population Study. Gli odds ratio sono stati aggiustati per età, sesso, indice di massa corporea, ipertensione, sindrome metabolica, diabete e fumo.

IC=intervallo di confidenza; FH=ipercolesterolemia familiare; CHD= arteriopatia coronarica =malattia ischemica coronarica.

Adattato da Benn, Tybjærg-Hansen, Watts e Nordestgaard JCEM 2012;97:3956-3964⁶.

Figura 5. Fisiopatologia della FH eterozigote. LDL = low density lipoprotein; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. FH = familial hypercholesterolaemia.

Figura 6. Il sistema LDL-Recettore (LDL-R) ed i meccanismi responsabili di ADH ed ARH .

1. Mutazioni del gene LDL-recettore
2. Mutazioni del gene APOB
3. Mutazioni del gene PCSK9
4. Mutazioni del gene ARH

Figura 7. Sovrapposizione della diagnosi clinica e della diagnosi molecolare nella FH eterozigote.

La frazione di individui FH con diagnosi clinica ma senza una mutazione causativa, la frazione di individui con la mutazione causativa ma senza diagnosi clinica, e la frazione di individui con diagnosi clinica e mutazioni causativa, variano da Paese a Paese, e sono dipendenti dai criteri utilizzati per sottoporre i pazienti al test genetico. Questa figura illustra le frazioni di questi tre differenti scenari in uno studio condotto in Spagna¹⁶, e pertanto non necessariamente estendibile ad altri Paesi.

LDL = low-density lipoprotein cholesterol. FH = familial hypercholesterolaemia.

Figura 8. Pedigree di una famiglia con FH. La costruzione di un pedigree come questo è parte di ogni esame di un soggetto o di una famiglia con sospetta FH. I colori rosso e verde indicano membri della famiglia con o senza FH eterozigote.

CHD = malattia coronarica; FH = Familial hyperchoelsterolemia; LDL = low density lipoprotein

Figura 9. Carico cumulativo del colesterolo LDL in individui con o senza FH in funzione dell'età, all'inizio della terapia con statine. Per il calcolo del carico cumulativo sono stati utilizzati i seguenti valori medi di colesterolo LDL. Soggetti senza FH: 2,0 mmol/L nel range di età 0-15 anni; 2,5 mmol/L nel range di età 15-24; 3,0 mmol/L nel range di età 25-34 anni; 3,5 mmol/L nel range di età 35-44; 3,5mmol/L nel range di età 45-54 anni. Soggetti con FH eterozigote: 4,5 mmol/L in soggetti non in trattamento; 3 mmol/L in soggetti trattati nel range di età 10-18 anni; 2,5mmol/L in soggetti trattati dai 18 anni. Soggetti con FH omozigote: 13 mmol/L. I dati derivano da Starr et al.²² e da Huijgen et al²³.

c-LDL = colesterolo LDL; c-HDL = colesterolo HDL; CHD = malattia aterosclerotica coronarica.

Figura 10. Stima cumulativa di sopravvivenza libera da malattia coronarica (tramite curva di Kaplan-Meier) negli individui con FH in base al trattamento con statine ($p < 0,001$ per la differenza). Basato su 413 e 1537 soggetti olandesi con FH eterozigote

con o senza trattamento con statine.

Adattato da Versmissen et al, BMJ 2008; 337: a2423³.

Figura 11. Sommario delle strategie diagnostiche e terapeutiche per l'ipercolesterolemia familiare. I bambini devono essere sottoposti a test nel quadro dello screening a cascata da un caso indice adulto.

Box 1: Ipercolesterolemia familiare eterozigote negli adulti: criteri per la diagnosi del Dutch Lipid Clinic Network

Storia familiare		Punti
a) Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)		1
b) Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/L (≥310 mg/dL) (o >95° percentile del Paese)		1
c) Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale		2
d) Bambini <18 anni con colesterolo >6 mmol/L (≥230 mg/dL) (o >95° percentile del Paese)		2
Storia clinica		
a) soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)		2
b) soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)		1
Esame fisico		
a) Xantoma tendineo		6
b) Arco corneale in un soggetto con <45 anni		4
Risultati biochimici (colesterolo LDL)		
>8,5 mmol/L (>325 mg/dL)		8
6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)		5
5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)		3
4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)		1
Analisi del DNA		
a) Mutazione causative nota nei geni <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>		8

Diagnosi “certa” con un punteggio >8 punti

Diagnosi “probabile” con un punteggio tra 6 e 8 punti

Diagnosi “possibile” con un punteggio tra 3 e 5 punti

Diagnosi “improbabile” con un punteggio tra 0 e 2 punti

Box 2: Diagnosi Differenziale nelle Ipercolesterolemie.

ALTERAZIONE LIPIDICA	DIAGNOSI DIFFERENZIALE	
	<i>Forme Primitive</i>	<i>Forme Secondarie</i>
CT ↑ oppure ↑↑ LDL-C ↑ oppure ↑↑ TG normali	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ipercolesterolemia Poligenica ✓ Iperlipidemia Familiare Combinata ✓ Ipercolesterolemia Monogenica* 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ipotiroidismo ✓ S. nefrosica ✓ Trapianto renale ✓ Colestasi ✓ Farmaci
CT ↑↑↑ LDL-C ↑↑↑ TG normali	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ipercolesterolemia Monogenica * ✓ Ipercolesterolemia Poligenica (raro) ✓ Iperlipidemia Familiare Combinata (raro) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ipotiroidismo ✓ S. nefrosica ✓ Paraproteinemie

CT: colesterolo totale; TG: Trigliceridi; LDL-C: LDL-colesterolo; HDL-C: HDL-Colesterolo

Il numero delle frecce è indice della severità del disturbo metabolico.

*Ipercolesterolemia Autosomica Dominante o Recessiva.

Box 3. Problemi relativi al test a cascata nell'ipercolesterolemia familiare

La notifica ai parenti a rischio di ipercolesterolemia familiare non dovrebbe essere data senza il consenso del probando.
Dovrebbero essere consultati i protocolli del servizio sanitario nazionale e locale circa la divulgazione di informazioni mediche senza il consenso.
E' necessario un approccio attento che rispetti la privacy, la giustizia e l'autonomia.
Tutto il materiale inviato ai parenti e l'approccio telefonico dovrebbero essere comprensibili e non provocare allarmi.
Prima del test fenotipico o genetico, il test dovrebbe essere proposto in una consulenza pre-test ai membri a rischio della famiglia del probando.
Se i test genetici rilevano una mutazione causativa, può essere effettuata una diagnosi definitiva di ipercolesterolemia familiare nel soggetto analizzato, in particolare quando anche il fenotipo suggerisce ipercolesterolemia familiare (Box 1; Figura 6: diagnosi clinica e diagnosi per mutazione).
Se il test genetico non rileva una mutazione causativa, la diagnosi di ipercolesterolemia familiare può essere esclusa, tranne quando il fenotipo clinico è altamente suggestivo di ipercolesterolemia familiare (Figura 6: diagnosi clinica senza mutazione).
Se i test genetici rilevano una mutazione causativa, ma il fenotipo non suggerisce ipercolesterolemia familiare, non deve essere fatta una diagnosi definitiva di ipercolesterolemia familiare; tuttavia, la persona e la famiglia devono essere monitorati ogni 2-5 anni per i livelli di colesterolo LDL (Figura 6: mutazione senza diagnosi clinica).
Il test genetico può avere implicazioni per la copertura assicurativa in alcuni Paesi.

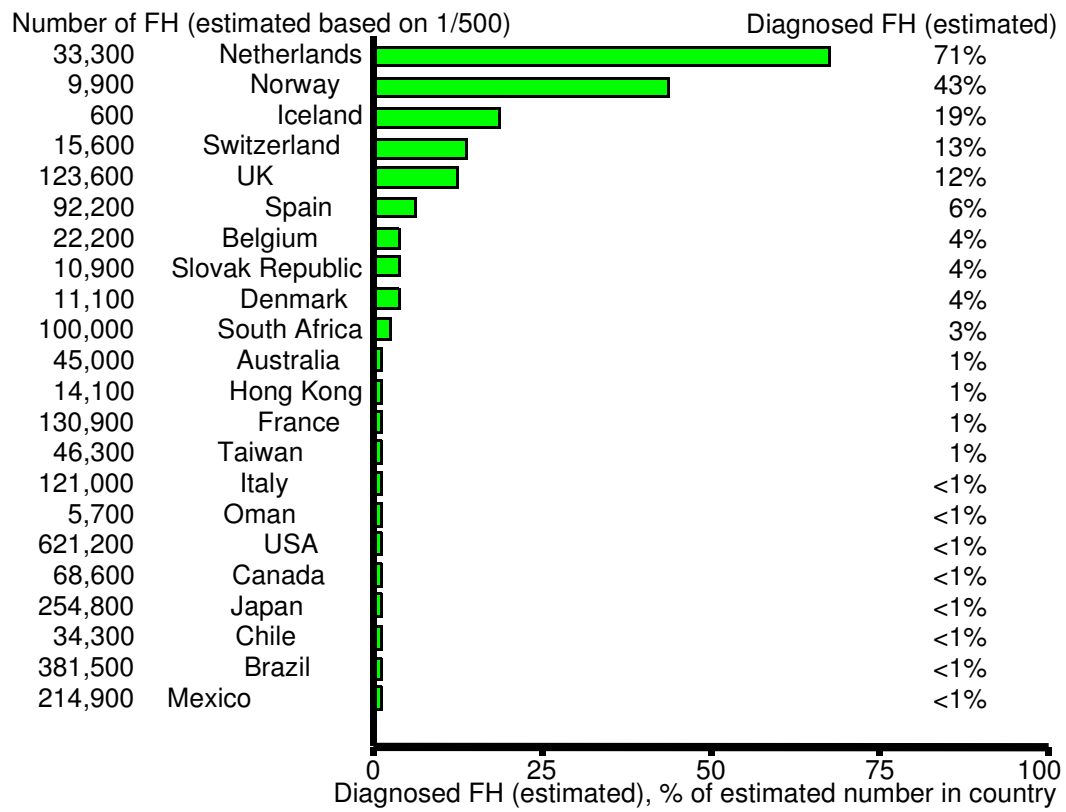
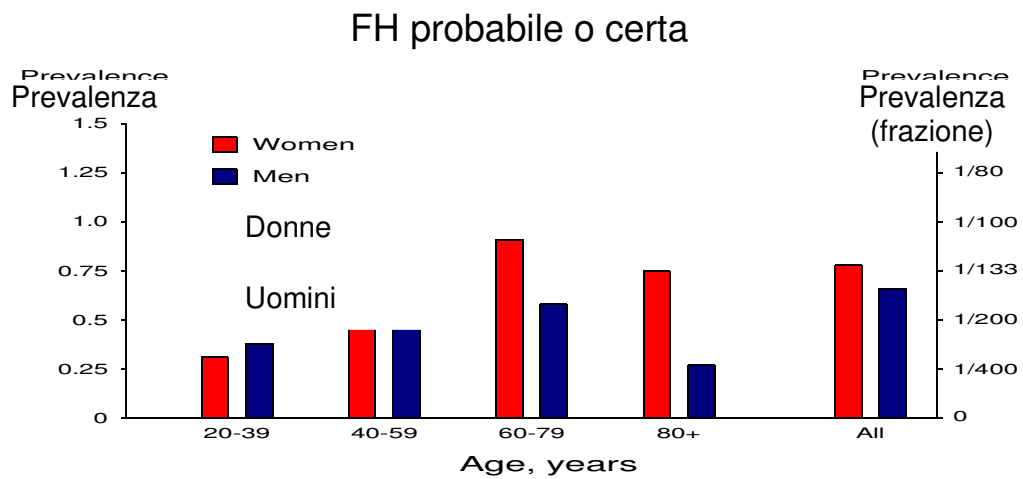


Figura 1



Tutti

Età, anni

Figura 2

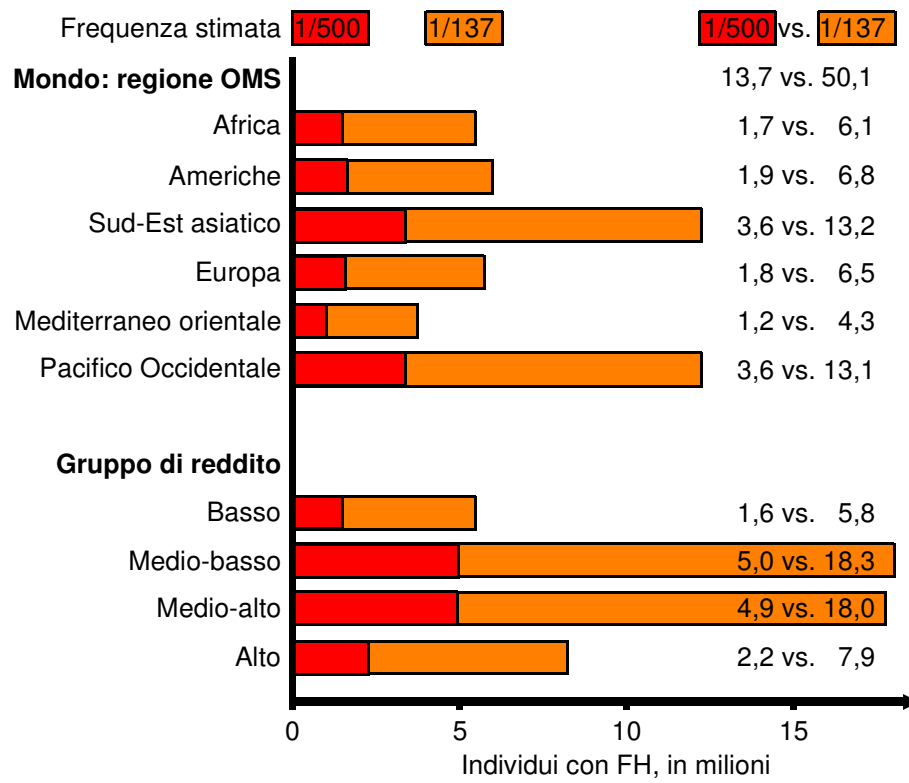


Figura 3

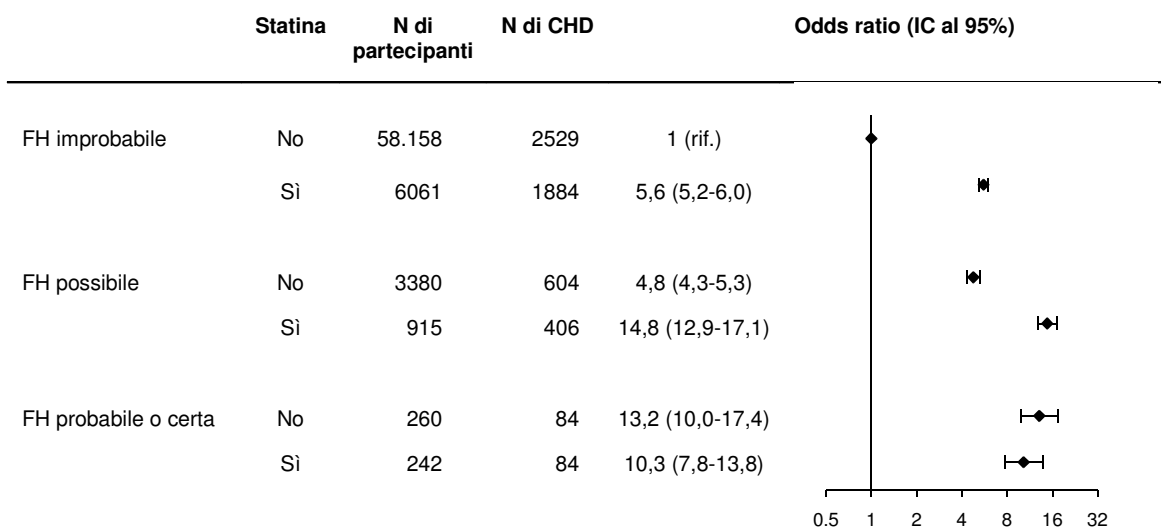
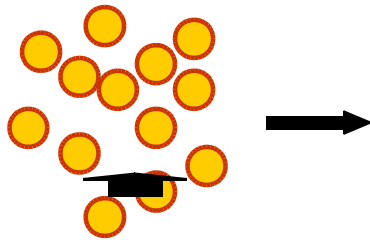
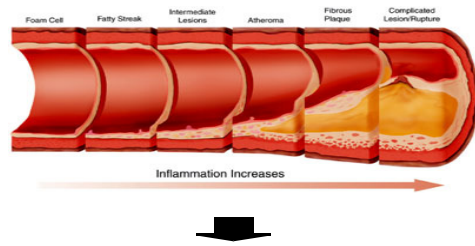


Figura 4

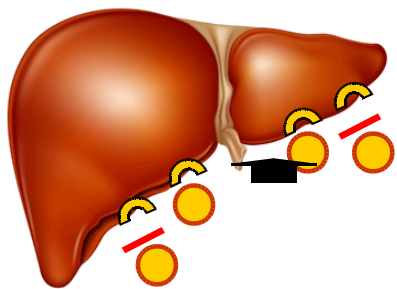
Colesterolo LDL elevato



Aterosclerosi



Fegato con solo il 50% dei recettori LDL funzionanti



Mutazioni del recettore LDL, dell'apolipoproteina B o di PCSK9



Malattia coronarica

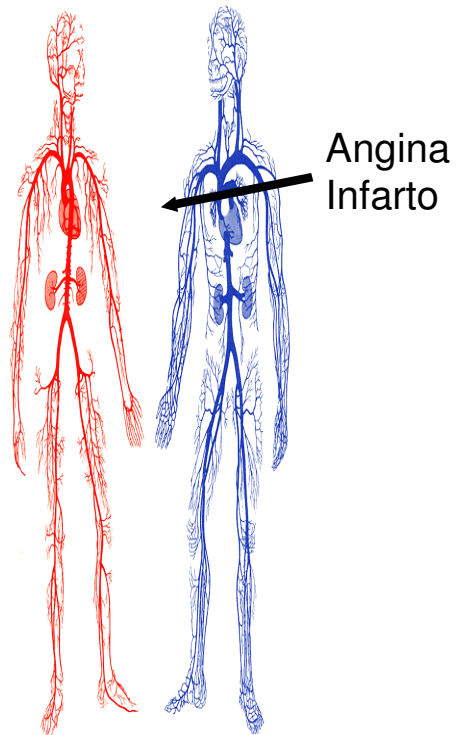


Figura 5

Il sistema LDL-Recettore (LDL-R) ed i meccanismi responsabili di ADH ed ARH

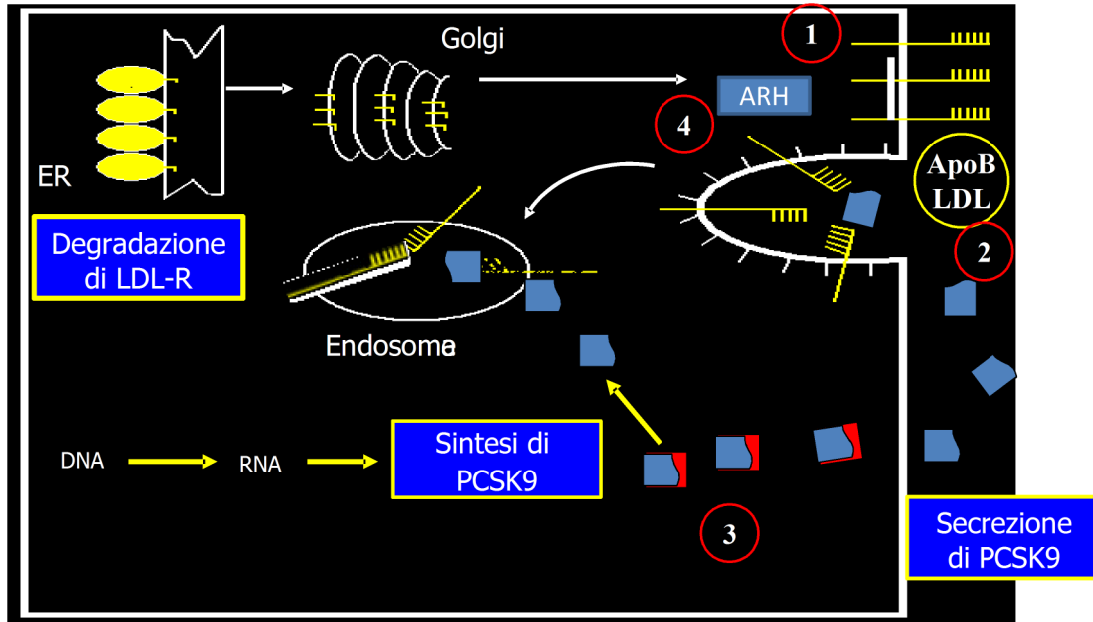


Figura 6

Diagnosi con mutazione

Diagnosi clinica

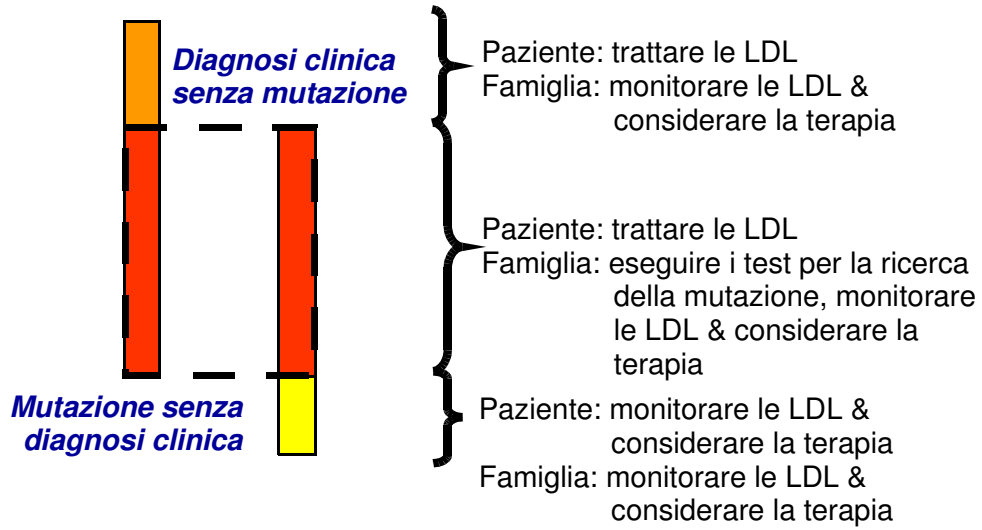


Figura 7

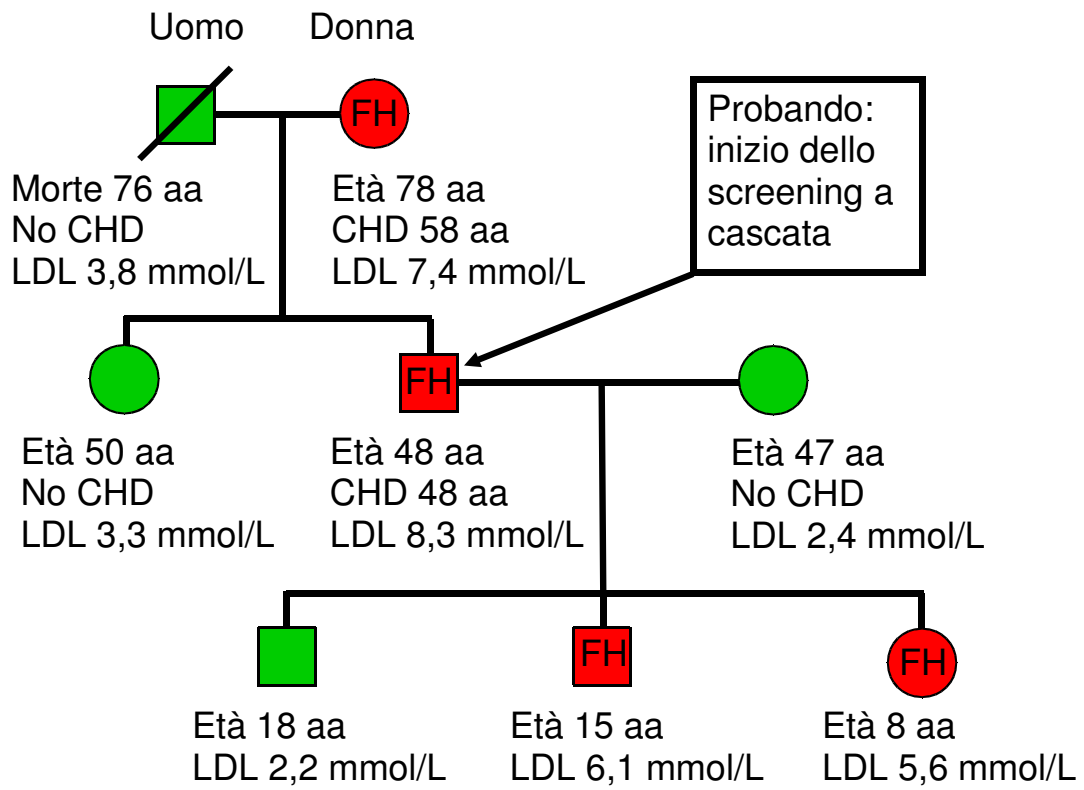


Figura 8

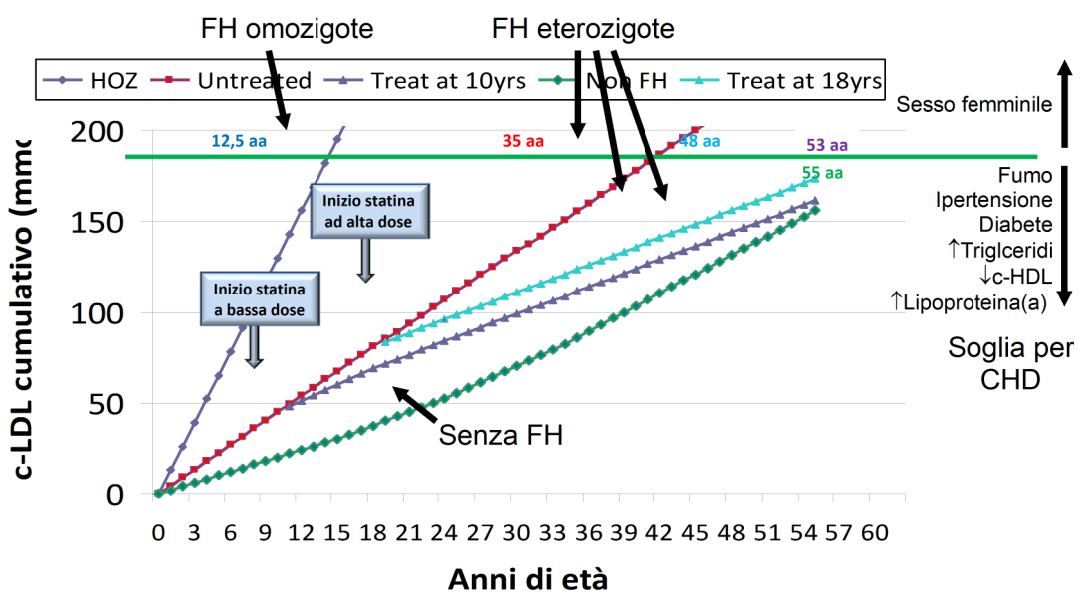


Figura 9

Sopravvivenza cumulativa libera da evento (%) nella FH

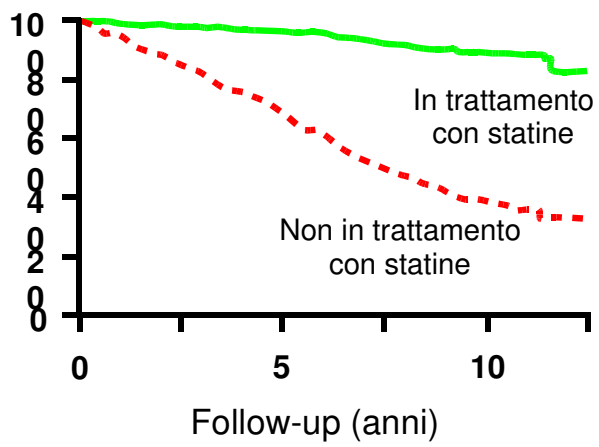


Figura 10

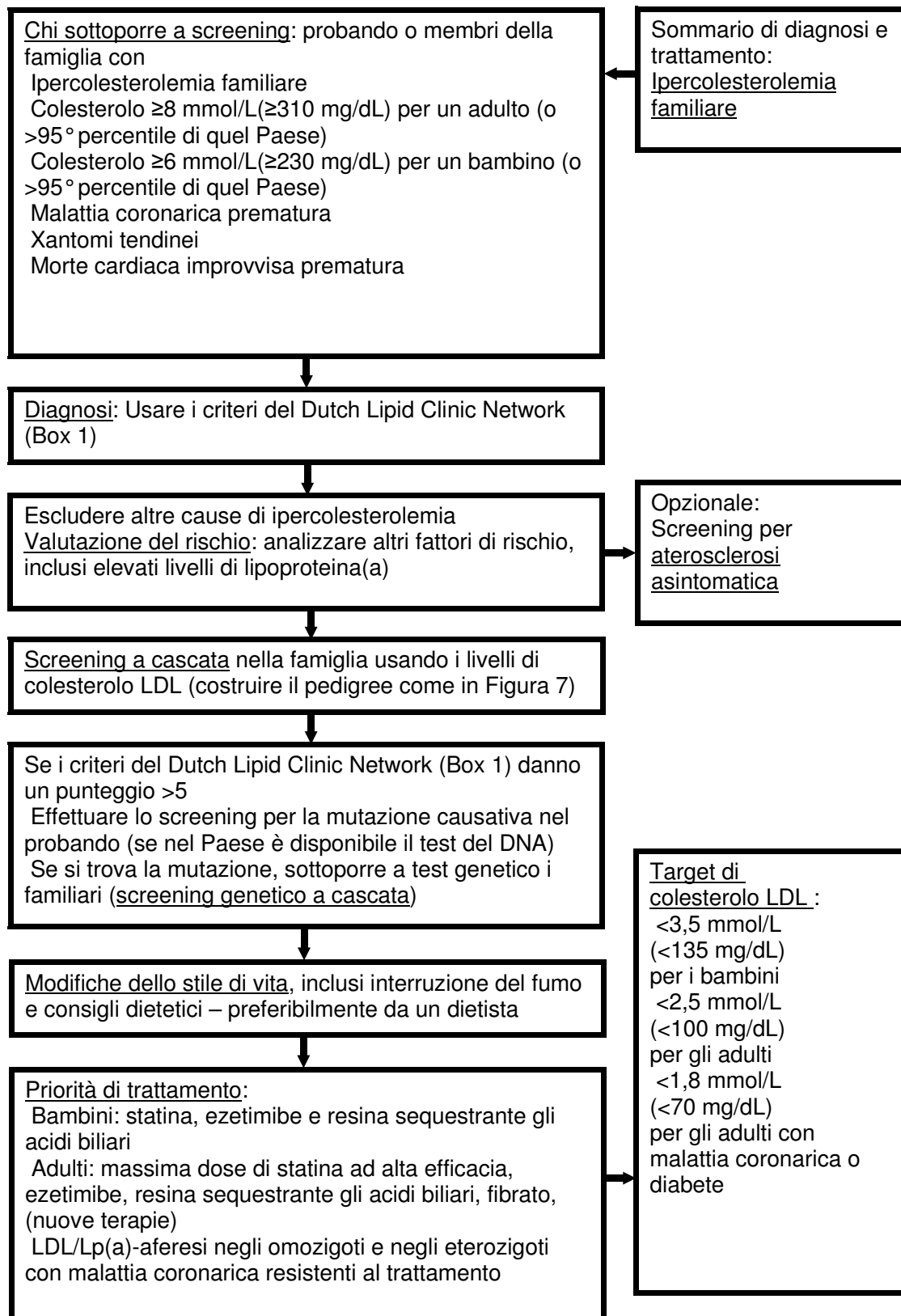


Figura 11

