

# La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale

A.L. CATAPANO<sup>1</sup>, G. MEDEA<sup>2</sup>, A. FILIPPI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ordinario di Farmacologia, Direttore Centro Studi Aterosclerosi, Dipartimento Scienze Farmacologiche Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup>Responsabile Area Metabolica SIMG; <sup>3</sup>Responsabile Area CV SIMG

## LA RILEVANZA DEL PROBLEMA IN MEDICINA GENERALE

Riprendendo la definizione proposta dall'AlFA e riportata nella nota 13, "Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso da una grave e precoce insorgenza di malattie CV. Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le

principali dislipidemie familiari e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata: il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici".

Le dislipidemie familiari sono quindi caratterizzate da un elevato rischio per coloro che ne sono affetti e necessitano quindi di essere identificate il più precocemente possibile in modo da poter istituire trattamenti preventivi efficaci.

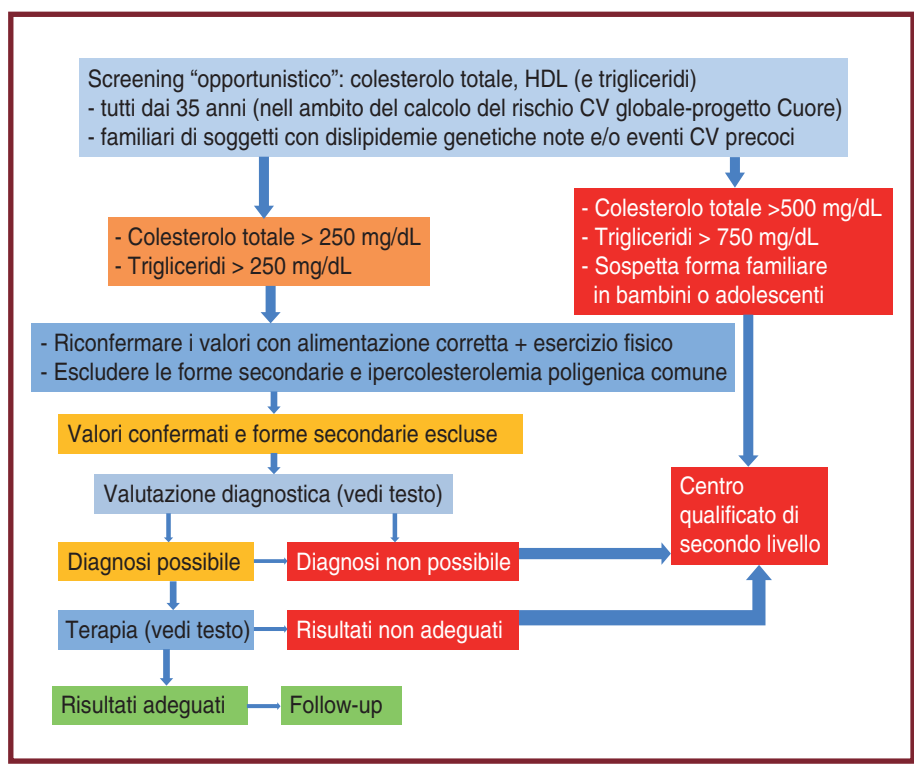


FIGURA 1 Flow-Chart.

La prevalenza globale di queste forme è dell'1,4% circa; ogni Medico di Medicina Generale dovrebbe quindi individuare circa 14 pazienti con dislipidemia familiare ogni 1.000 assistiti. Generalmente, però, il riconoscimento di queste forme è largamente inferiore all'atteso; le principali cause sembrano essere:

- a) il basso livello di "sospetto diagnostico" di fronte ad alcune forme di dislipidemia;
- b) l'oggettiva difficoltà nel diagnosticare alcune dislipidemie familiari.

Questo problema ha particolare rilevanza in quanto l'elevato rischio cardiovascolare interessa soggetti giovani o relativamente giovani, che risulterebbero a basso rischio se valutati solo in base alle carte/algoritmi di rischio italiani.

Il riconoscimento di forme familiari è quindi indispensabile per consentire un adeguato trattamento in base all'attuale normativa AIFA. Per questo motivo la SITeCS ha ritenuto opportuno realizzare questo documento sintetico con l'obiettivo di fornire alla medicina generale uno strumento pratico che possa agevolare il riconoscimento e la gestione delle dislipidemie familiari.

Una flow-chart riassuntiva dell'attività del MMG è riportata nella *figura 1*.

### LE PRINCIPALI DISLIPIDEMIE

Le principali dislipidemie sono elencate in *tabella 1*.

**TABELLA 1** Principali dislipidemie primitive\*.

| Tipo di dislipidemia                                   | Lipidi elevati mmol/L (mg/dL)                 | Segni clinici  |
|--|---|--|
| <b><i>Ipercolesterolemia pura</i></b>                  |   |  |
| Ipercolesterolemia poligenica comune                   | CT 6,5-9,0 (250-350)                          | Forma molto comune<br>In genere asintomatica fino a comparsa di malattia vascolare; xantomi assenti  |
| Ipercolesterolemia familiare<br>Forma eterozigote      | CT 7-13 (275-500)                             | Forma con prevalenza 1/500 circa.<br>Elevato rischio di cardiopatia ischemica in età media; xantomi presenti nell'adulto   |
| Forma omozigote  | CT > 13 (>500)                                | Forma con prevalenza 1/1.000.000<br>Malattie vascolari e xantomi e nell'infanzia   |
| <b><i>Ipertrigliceridemia pura</i></b>                 |   |  |
| Ipertrigliceridemia familiare                          | TG 2,8-8,5 (250-750)                          | Forma con prevalenza 1/1.000 circa.<br>Possibile rischio aumentato di vasculopatie; rischio di pancreatite   |
| Deficit familiare di lipoproteinlipasi o di apo CII    | TG >8,5 (>750) (plasma lattescente)           | Forma con prevalenza 1-2/1.000.000 circa<br>Possibile associazione con pancreatite ed epatosplenomegalia   |
| <b><i>Ipertrigliceridemia + Ipercolesterolemia</i></b> |   |  |
| Iperlipidemia familiare combinata                      | TG 2,8-8,5 (250-750)<br>CT 6,5-13,0 (250-500) | Molto comune con prevalenza 1/100 circa.<br>Rischio elevato di cardiopatia ischemica; la forma familiare può manifestarsi anche con aumento isolato di TG o di LDL |

\*Per quanto non frequente (<1:10.000) è opportuno considerare anche la disbetalipoproteinemia in quanto citata dalla nota 13 AIFA; per i criteri diagnostici vedi dopo.

## LO SCREENING

Nella pratica attuale della medicina generale l'individuazione delle forme familiari può avvenire solo in modo opportunistico (riscontro a seguito di contatti richiesti dal paziente per i motivi più diversi), dato che procedure di screening attivo (richiamo attivo dei soggetti da valutare) non sono ancora compatibili con le risorse disponibili (personale di studio, modalità di pagamento delle prestazioni, ecc.).

La medicina d'opportunità non è però necessariamente una medicina affidata al caso: l'elevato numero di contatti con la gran parte della popolazione assistita nel corso di pochi anni permette un approccio sistematico ed efficace a questo problema semplicemente applicando quanto già previsto dalle linee guida come normale buona pratica clinica.

Riferendoci alla realtà italiana, la valutazione dei livelli lipidici (colesterolo totale e HDL) è necessaria per stimare il rischio CV globale con l'algoritmo del progetto Cuore e questa procedura è possibile, per le caratteristiche dell'algoritmo stesso, dai 35 anni per uomini e donne.

Questa età consente un'identificazione relativamente precoce delle forme familiari. Ricordiamo inoltre che, indipendentemente dall'età, vanno valutati i familiari dei pazienti con eventi CV precoci (convenzionalmente prima dei 55 e dei 65 anni rispettivamente per uomini e donne) o con diagnosi di dislipidemia familiare.

L'attuazione sistematica di tutto ciò, sfruttando gli incontri "occasionalmente" con i pazienti sarebbe sufficiente per identificare la quasi totalità delle forme familiari.

## IL PRIMO CONTATTO CON IL PAZIENTE

Sono facilmente riconoscibili/ipotizzabili in base ai soli valori di colesterolo e trigliceridi (sempre da ricontrollare almeno una volta):

- l'*ipercolesterolemia familiare omozigote*;
- il *deficit familiare di lipoproteinlipasi o di apo C II*.

Queste forme comportano un rischio particolarmente elevato e richiedono terapie spesso complesse, per cui i pazienti devono essere indirizzati direttamente a centri di secondo livello.

Negli altri casi la diagnosi è più difficoltosa; per questo motivo sembra opportuno mantenere una bassa soglia per l'*iniziale sospetto diagnostico: riscontro (nell'adulto) almeno una volta di colesterolo totale >250 mg/dL e/o di trigliceridi >250 mg/dL*.

Una volta riscontrati i valori sopra riportati è necessario (normale "buona pratica clinica") ricontrollare il profilo lipidico completo dopo un periodo di dieta adeguata (allegato A), riduzione di un eventuale eccesso ponderale e svolgimento di un'attività fisica regolare. È inoltre necessaria l'indagine anamnestica familiare (eventi CV precoci e dislipidemie) e, se opportuno, l'esclusione di forme secondarie (allegato B).

## LA DIAGNOSI

A questo punto potremo diagnosticare il tipo di dislipidemia.

### ***Ipertrigliceridemia familiare***

*Criteri diagnostici:* conferma dei valori elevati di trigliceridi nel paziente e almeno in un familiare di primo grado.

### ***Ipercolesterolemia familiare eterozigote***

Questa malattia genetica è in genere dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL.

Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui ai fini diagnostici esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

Possiamo quindi utilizzare diversi strumenti diagnostici; ovviamente non dobbiamo utilizzarli necessariamente tutti contemporaneamente, ma in caso di dubbio la valutazione con più strumenti è sicuramente utile.

*Criteri diagnostici nota 13 AIFA:*

- Colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL più
- Trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando. In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando oppure
- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

*Criteri diagnostici consigliati da SITeCS  
"a punteggio" MEDPED  
Vedi allegato C.*

#### *Criteri diagnostici genetici*

L'analisi genetica permette di ottenere una indicazione certa della presenza di questa forma familiare.

I principali geni che possono correntemente essere analizzati e che portano al fenotipo della ipercolesterolemia familiare sono quelli codificanti il recettore delle LDL, apo B e PCSK9. Queste analisi possono essere svolte solo in centri altamente specializzati e sono rimborsabili attraverso il SSN.

Naturalmente i valori di riferimento per il colesterolo LDL variano con l'età dei pazienti (vedi allegato D).

Si ricorda che una volta posta la diagnosi d'ipercolesterolemia familiare è necessario accertare lo stato cardiovascolare del paziente (allegato E).

#### ***Iperlipemia familiare combinata***

Si tratta della forma familiare più frequente, anche se troppo spesso misconosciuta. È un'espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle VLDL; l'eziologia non è stata ancora chiarita e non vi sono criteri univoci per la diagnosi.

Riportiamo i principali criteri diagnostici di riferimento.

#### *Criteri diagnostici nota 13 AIFA*

- Colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dL e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dL più
- Documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel

tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza anamnesticca o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

#### *Criteri diagnostici proposti dal gruppo di lavoro SITeCS*

È necessaria la presenza di

- riscontro nel paziente di dislipidemia a fenotipo variabile (variazione nel tempo, a parità di condizioni cliniche, dei livelli d'ipercolesterolemia, d'ipertrigliceridemia, di colesterolo HDL; si esclude quindi il riscontro ipercolesterolemia pura e ipertrigliceridemia pura);
- almeno un familiare con fenotipo variabile (vedi sopra) e/o almeno un familiare con eventi CV precoci (compresa la patologia aterosclerotica periferica e le procedure di rivascularizzazione) e/o
- rapporto colesterolo LDL/apoB <1,3.

#### ***Disbetalipoproteinemia familiare***

È una patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apoE2 in modo omozigote.

#### *Criteri diagnostici nota 13 AIFA fatti propri dal gruppo di lavoro*

- Valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dL più
  - Presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine
- La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:
- xantomi tuberosi,
  - xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

#### ***Ipercolesterolemia poligenica comune***

Anche se non può essere considerata strettamente una forma familiare, l'ipercolesterolemia poligenica comune è molto frequente e de-

ve essere quindi presa in considerazione nella diagnosi differenziale.

Per questo motivo se ne riportano le caratteristiche principali.

Si tratta di una forma frequente, caratterizzata da aumentato rischio CV verosimilmente dovuta alla contemporanea presenza di un genotipo suscettibile, di fattori alimentari e ambientali favorenti.

Non sono disponibili criteri diagnostici specifici. Nell'ottica della tutela della salute del paziente in medicina generale si pone il problema dell'eventuale trattamento di un soggetto con ipercolesterolemia che non rientra nella categoria ad alto rischio in base alla normativa AIFA.

In questa situazione la SITeCS propone la seguente strategia:

- riscontro d'ipercolesterolemia,
- modifiche dello stile di vita,
- esclusione delle forme secondarie,
- esclusione dell'ipercolesterolemia familiare e dell'iperlipemia mista familiare,
- valutazione del rischio CV globale, se alto rischio terapia secondo note AIFA, se non alto rischio (<10%) valutare il percentile di LDL (allegato E), se  $\geq 95\%$  valutare la presenza di danno d'organo valutando rapporto PAS caviglia/braccio\*, se rapporto <0,9 è presente

\* Rapporto tra pressione arteriosa sistolica misurata alla caviglia (con minidoppler o, più semplicemente, con apparecchi validati per la misurazione della PA) e al braccio (tecnica usuale); se i polsi periferici non sono palpabili è probabile la presenza di patologia occlusiva e può essere indicata la conferma con ecodoppler arterioso.

arteriopatia obliterante periferica, il paziente è ad alto rischio ed è suscettibile di terapia in base a note AIFA e alle linee guida, se a rischio intermedio (10-20%), valutare la presenza di danno d'organo come sopra indicato, oppure valutare la presenza di danno renale (GFR<60), oppure valutare la presenza di placche carotidee.

In questo ultimo caso il paziente non rientra nella nota 13 ma la terapia dovrebbe essere considerata.

### INVIO A CENTRI DI SECONDO LIVELLO

L'invio è indicato se:

- non sia possibile la diagnosi nel setting lavorativo del MMG;
- permangano dubbi diagnostici dopo l'iter suggerito;
- si ipotizzino forme familiari non considerate nel presente documento;
- sia necessario il rilascio dell'esenzione ticket per patologia.

In quest'ultimo caso è necessario fornire al centro tutte le informazioni già disponibili: anamnesi familiare con eventuali esami; anamnesi personale del paziente con esami; nel caso siano necessari ulteriori accertamenti il centro provvederà autonomamente alla richiesta.

La richiesta dovrebbe essere formulata in termini chiari; ad esempio "Dislipidemia: forma familiare? Nel caso si confermi l'iperlipidemia primitiva si richiede anche esenzione ticket".