

Un aiuto dall'Aldilà Storia di un incidente e di un'anamnesi fallace

Corrado Artale

Medico di Medicina Generale e Diabetologo,
Area Metabolica Nazionale SIMG, Siracusa

Obiettivi

- Educare alla corretta diagnosi e terapia dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote usando la forza della Medicina Narrativa
- La strategia di un "giallo clinico" per evidenziare il ruolo potente dell'anamnesi familiare in questa malattia
- Saper fare emergere nuove diagnosi di ipercolesterolemia familiare eterozigote promuovendo l'uso di semplici tabelle diagnostiche a punteggio
- Spostare l'attenzione della classe medica verso l'età pediatrica quando si voglia individuare precocemente i soggetti affetti dalla malattia
- Puntualizzare meglio l'approccio farmacologico adeguato e il monitoraggio clinico in soggetti apparentemente sani

Indirizzo per la corrispondenza

CORRADO ARTALE
c.artale1@virgilio.it

Antefatto

Una storia pluriennale di frequentazione professionale mi lega a una famiglia di tre persone. Una giovane mamma e due piccoli orfani.

Il padre dei due orfanelli non l'ho mai conosciuto. Morì a soli ventinove anni, improvvisamente, per un incidente.

Il mio impegno professionale è stato rivolto verso la giovane vedova con i due bambini che, negli anni, ha dovuto affrontare una minacciosa epatite cronica evolutiva di tipo C. Con il tempo si complicò con una cirrosi epatica, un diabete mellito tipo due e un carcinoma ovarico.

I due piccoli orfani, che oggi hanno superato i quarant'anni, hanno, a loro volta, formato la loro famiglia e sono diventati genitori. Allevati dalla nonna paterna, son venuti su bene, senza apparenti malattie e hanno trovato una realizzazione professionale e umana. La madre è vivente, dopo una siero-conversione farmacologica del virus dell'epatite C, ha avuto un miglioramento clinico della cirrosi, ma è divenuta diabetica di tipo 2, ora in trattamento insulinico.

I ragazzi, poco inclini a frequentare il medico, non hanno mai avuto alcun sintomo che li portasse ad analizzare meglio la loro situazione metabolica, fino a quando il maschio, poco più che ventenne, in carriera nell'esercito, non fu sottoposto a esami clinici ripetuti per il rischio d'essere stato contaminato in Kosovo da uranio impoverito.

Primo step

Terrorizzato (ancor oggi, dopo molti anni) dal destino dei suoi commilitoni in Kosovo, agli inizi degli anni Duemila il giovane militare mi chiese un parere su un esame alterato che gli era stato riscontrato durante un controllo laboratoristico, imposto dalla sua condizione di reduce da fronte bellico con rischi nucleari.

Marco, ventisei anni a quel tempo, vuol sapere se un colesterolo totale così alto possa dipendere da quello che ha rischiato in guerra.

Tiene molto al suo aspetto fisico, è normopeso, si alimenta correttamente, fa molta attività sportiva. Non ha mai sofferto di alcuna malattia e supera costantemente le selezioni militari.

In effetti, fece benissimo a coinvolgermi. Mi mostra un colesterolo totale di 360 mg/dl, un colesterolo HDL (C-HDL) di 49 mg/dl, dei trigliceridi di 150 mg/dl. Il suo colesterolo LDL (C-LDL) è di 281 mg/dl.

Domande

Potevamo far diagnosi prima?

Sì, se avessimo seguito già in età infantile le raccomandazioni per la pre-

venzione dell'aterosclerosi nei bambini, molto verosimilmente nei due fratellini avremmo riscontrato un problema d'ipercolesterolemia importante già in età pediatrica. È verosimile, inoltre, che vi fossero già delle lesioni aterosclerotiche anche in precocissima età^{1,2}.

Secondo step

Raccolta un'anamnesi familiare con maggiore attenzione, non si desunse alcuna apparente familiarità per ipercolesterolemia. Il padre morì a ventinove anni per un incidente del quale il giovane Marco non sa nulla. La nonna paterna, allora in vita, non ebbe altri figli e non soffrì di malattie metaboliche. Per parte materna si è riscontrata solo una modesta ipertrigliceridemia transitoria ed episodica da quando è stato diagnosticato il diabete. Nessun reperto di colesterolemia elevata.

A questo punto chiesi a Marco di far sottoporre la sorella, più grande di lui di tre anni, a esami di laboratorio.

Anche la sorella presentava valori molto alti di colesterolemia. Il colesterolo totale ammonta a 351 mg/dl, i trigliceridi a 146 mg/dl, il C-HDL a 51 mg/dl, il C-LDL a 270 mg/dl. Nessun altro reperto degno di nota.

Né Marco né la sorella Lucia mostravano stimate somatiche d'ipercolesterolemia come xantomi o gerontoxon.

Quest'ulteriore scoperta mi mise in allarme e m'indusse ad approfondire la storia clinica di questa famiglia. Non era possibile che non vi fosse una causa genetica dietro questa malattia metabolica.

Chiesi a Marco di portare con sé la madre, perché volevo approfondire alcuni aspetti.

Nel frattempo Marco, di sua spontanea iniziativa, iniziò una dieta per l'ipercolesterolemia, convinto che la sua condizione fosse conseguente a una dieta sbagliata. Non valutò abbastanza la mia perplessità sulla questione e volle fare esperienza diretta. Non servì a nulla perché i suoi valori rimasero proibitivi e superavano regolarmente i 350 mg/dl di colesterolo totale. Stessa cosa accadde per la sorella.

Peraltro, al mio consiglio di iniziare immediatamente una terapia con statine, Marco, rifiutando l'idea di essere ammalato, resisteva, rifugiandosi dietro i suoi convincimenti personali sull'efficacia di dieta e attività fisica. Ripartì per l'estero, anche se io non riuscivo a stare sereno sul suo destino e sulla sua malattia.

Domande

Quando si repertano livelli così elevati di C-LDL, è necessario indagare sui membri della famiglia dell'interessato e i collaterali?

Questa procedura è essenziale per il riconoscimento delle malattie su base genetica. D'altronde un C-LDL così elevato non può che avere, in un giovane sano per il resto, un significato eredo-familiare.

Quali mezzi sono utili alla corretta diagnosi in questo caso?

La malattia in questione è 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 e anamnestici. Possiamo utilizzare, quindi, diversi strumenti diagnostici³. Nella fattispecie dei miei pazienti (aree geografiche lontane da sedi universitarie e da strutture specifiche di alta specializzazione), il criterio clinico e anamnestico in questo caso fu più che sufficiente^{4,5}.

Si ricordano, qui, i criteri diagnostici della Nota 13 AIFA:

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dl più trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del paziente.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari, il sospetto è molto forte se, insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dl, ci sono:

- presenza di xantomatosi tendinea nel paziente; oppure
- anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o, anche, se presente, grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi.

Ecco qui riportato il recentissimo Documento Italiano di Consenso⁵, derivato dal famoso Dutch Score⁶ (Tab. I).

È corretto iniziare immediatamente una terapia con statine?

Soggetti con ipercolesterolemia familiare individuati con evidenze cliniche o genetiche dovrebbero essere considerati per un trattamento aggressivo con statine, a prescindere dal loro rischio cardiovascolare calcolato⁷. Il loro colesterolo totale di solito supera 300 mg/dl, e può essere notevolmente più alto di questo. In generale, questo trattamento deve essere considerato solo in bambini di dodici anni o più, anche se può essere applicato a pazienti più giovani ad alto rischio per la grave ipercolesterolemia, se è disponibile adeguato monitoraggio⁸. In tali circostanze, possono essere aggiunti alla statina ezetimibe o resine a scambio ionico, al fine di ottenere un'adeguata riduzione del colesterolo.

Da Progetto Asco: raccomandazioni per la gestione dell'ipercolesterolemia. Sintesi per i medici di medicina generale italiani, da Linee guida sulla gestione della dislipidemia in Medicina Generale.

Terzo step

Un mese dopo la partenza di Marco per il Kosovo, finalmente riuscii a intervistare la madre. Vedova da giovanissima, con due figli molto piccoli, aveva sofferto molto e si era dovuta cercare un lavoro per mantenersi. Doveva moltissimo alla suocera, vedova anch'essa, che la aiutò a far crescere i bambini e la ha ospitata in casa sua per molti anni.

Tabella I. Documento Italiano di Consenso (ispirato al DUTCH SCORE).

Storia familiare	Punti
a) Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie vascolari e/o coronariche nella parentela di 1° grado	1
b) Presenza di concentrazioni di C-LDL > 4,9 mmol/l (190 mg/dl) nella parentela di 1° grado di età adulta	2
c) Figli di età inferiore ai 16 anni con concentrazioni di C-LDL > 3,5 mmol/l (135 mg/dl)	2
d) Presenza di xantomi e/o arco corneale nella parentela di 1° grado	2
Storia clinica	
a) Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie coronariche	2
b) Presenza prematura (< 55 anni per i maschi; < 65 anni per le femmine) di malattie cerebrali e/o vascolari periferiche	1
Esame fisico	
a) Xantoma tendineo	6
b) Arco corneale non senile	2
Risultati biochimici (C-LDL)	
a) C-LDL > 8,29 mmol/l (320 mg/dl)	8
b) C-LDL > 6,48-8,28 mmol/l (250-319 mg/dl)	5
c) C-LDL > 5,00-6,47 mmol/l (193-249 mg/dl)	3
d) C-LDL > 4,01-4,99 mmol/l (155-192 mg/dl)	1
Valutazione finale	

Punteggi > 4 consentono di porre con sufficiente confidenza la diagnosi di ipercolesterolemia familiare.

Le manifestai i miei convincimenti sull'origine genetica dell'ipercolesterolemia dei suoi figli. Ho chiesto se avesse mai saputo se il marito soffriva di una colesterolemia elevata. Di questo non seppe dir nulla. Il marito, un giovane atletico e sportivo, non aveva mai fatto un esame di sangue se non quand'era soldato. Alla richiesta di precisare meglio le cause della sua morte a ventinove anni, si apre, finalmente, uno spiraglio sulla verità. Ufficialmente dichiarato deceduto per un incidente stradale, suo marito fu trovato già morto da un conoscente dopo aver lasciato il campo di calcio su cui aveva giocato una partitina fra amici. Il corpo era riverso sul lato destro della carreggiata, lontano dal ciglio della strada e, vicino alle gambe, vi era il ciclomotore su cui viaggiava. Con reticenza comprensibile, la madre di Marco non rievocò volentieri quel tristissimo ricordo, ma riferì che il corpo non aveva segni di traumi o fratture e che non furono mai trovate tracce di un veicolo che avesse causato l'incidente. Anche il ciclomotore non aveva danni.

A questo punto chiedo di cosa fosse morto suo suocero, il padre di suo marito. La mamma di Marco non l'aveva conosciuto ma la suocera, anch'ella rimasta vedova poco più che trentenne, le aveva raccontato che era morto improvvisamente, a quarant'anni, dopo aver scoperto che l'avevano derubato dello stipendio appena riscosso.

Solo l'anziana suocera, nonostante le scadenti performance cognitive, poté togliermi gli ultimi dubbi, confermandomi che anche il fratello del marito era morto in miniera a trentanove anni per un attacco cardiaco.

Epilogo

Convocati i due fratelli, li informai della loro condizione di altissimo rischio cardiovascolare e che avrebbero dovuto assumere per tutta la vita i farmaci che curano l'ipercolesterolemia familiare eterozigote. Negli ultimi quindici anni, entrambi in trattamento farmacologico, hanno riportato ottimi risultati con dosi ottimali di atorvastatina. Il maschio, Marco, riporta valori di LDL-C sempre inferiori a 130, con solo 20 mg/die di atorvastatina. La femmina, Lucia, all'età di quarantaquattro anni è divenuta anche diabetica, in lieve sovrappeso, assume atorvastatina da 40 mg e il suo C-LDL è sempre attorno ai cento milligrammi/dl. Dal mio punto di vista di medico di famiglia ci sono *due vite salvate da una buona anamnesi*. Il giovane padre dei due orfanelli era morto non d'incidente stradale, ma di accidente cardiovascolare mentre era alla guida del suo motorino.

Dal punto di vista della madre di Marco e Lucia, di profonda fede religiosa, si tratta di due vite salvate dall'aldilà per opera di un giovane papà morto dopo aver appena conosciuto i suoi figli. Misteri della fede!

Domande

È necessario eseguire controlli sullo stato dei vasi alla diagnosi di dislipidemia familiare?

È sempre necessario eseguire alla diagnosi i seguenti accertamenti, per lo meno i primi due. Con il passare degli anni ho fatto eseguire elettrocardiogramma da sforzo.

Mi sembra utile riportare quest'allegato tratto da: *La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale*. Sintesi per la medicina generale italiana – Aggiornamento 2010 – Società Italiana Medicina Generale (SIMG) – Area Cardiovascolare – Area Metabolica; a cura del Gruppo di lavoro: [†]dott. A. Filippi, responsabile Area Cardiovascolare SIMG, dott. G. Medea, responsabile Area Metabolica SIMG, prof. A. Catapano, Ordinario di Farmacologia, Responsabile Centro Studi Aterosclerosi, Dipartimento Farmacologia Università di Milano.

Allegato E – Controllo dello stato cardiovascolare nel paziente con ipercolesterolemia familiare

Tutti i pazienti con ipercolesterolemia familiare devono essere

sottoposti ad alcuni esami diagnostici che consentano di valutare l'eventuale presenza e la gravità del danno vascolare nei diversi distretti arteriosi. Tra questi:

- eco-doppler dei tronchi sopra-aortici (sempre);
- elettrocardiogramma a riposo (sempre);
- elettrocardiogramma da sforzo con cicloergometro o tappeto rotante in tutti i maschi di età > 30 anni e in tutte le femmine di età > 40 anni (sempre);
- ECG dinamico, secondo Holter, per la valutazione dell'ischemia silente (in casi particolari su indicazione specialistica);
- scintigrafia miocardica da sforzo o con stress farmacologico (in casi particolari su indicazione specialistica);
- coronarografia (in casi particolari su indicazione specialistica)³.

Bibliografia

- ¹ Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale – Società Italiana di Pediatria. *Linee Guida Sulla Prevenzione dell'Aterosclerosi in Età Pediatrica*. Riv Pediatr Prev Soc 1992;42:225-8.
- ² Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. *Lipid screening and cardiovascular health in childhood*. Pediatrics 2008;122:198-208.
- ³ *La diagnosi delle principali dislipidemie familiari in medicina generale. Sintesi per la medicina generale italiana – Aggiornamento* 2010. Società Italiana Medicina Generale (SIMG), Area Cardiovascolare, Area Metabolica.
- ⁴ Averna M, Brignoli O, Bucci M, et al. *Linee Guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare*. Giorn It Ateroscl 2013;4(Suppl 1):1-31.
- ⁵ Graziani MS, Ceriotti F, Zaninotto M, et al. *La diagnostica di laboratorio delle dislipidemie*. Documento di consenso di Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica-Medicina di Laboratorio (SIBioC), Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO).
- ⁶ Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. *Ipercolesterolemia familiare è sottodiagnosticata e sottotrattata nella popolazione generale: una guida per i medici per prevenire coronarica malattie cardiache: dichiarazione di consenso della European Atherosclerosis Society*. European Heart 2013;34:3478-490.
- ⁷ Neil A, Humphries SE. *Statins and familial hypercholesterolaemia*. BMJ 2009;338:a3041.
- ⁸ Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, et al. *Statins for the prevention of coronary events. Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence*. Sheffield; University of Sheffield, School of Health and Related Research 2005.