

# DISLIPIDEMIE FAMILIARI: COME SOSPETTARLE E DIAGNOSTICARLE

ALESSANDRO FILIPPI\*, GERARDO MEDEA\*\*

\* Responsabile Area Cardiovascolare, SIMG; \*\* Responsabile Area Metabolica, SIMG

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica a carattere autosomico (recessivo, dominante o codominante), caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche, da elevato rischio cardiovascolare (RCV) e quindi da una precoce insorgenza di malattie cardiovascolari (CV). Esse, pertanto, richiedono di essere identificate il più precocemente possibile in modo da poter istituire trattamenti preventivi efficaci.

## **I pazienti con dislipidemie familiari**

... non rispondono alla terapia dietetica e pertanto in questi casi è necessario sempre somministrare farmaci ipolipemizzanti (statine, fibrati, omega3) peraltro prescrittibili in fascia A (nota 13 AIFA) ed indipendentemente dal livello di RCV (calcolato con la carta del rischio Cuore-ISS);

... secondo la nota 13 AIFA (ma ciò sarebbe vero anche indipendentemente da essa) vanno diagnosticati in Medicina Generale, pur col possibile supporto di Centri Specializzati (diagnosi genetica);

... hanno diritto all'esenzione ticket per dislipidemia o malattia rara (i codici di esenzione variano nelle diverse regioni).

La prevalenza complessiva di queste forme è dell'1,4% circa: un Medico di Medicina Generale (MMG) con 1500 pazienti dovrebbe quindi individuare nella sua popolazione una ventina di questi pazienti. E il problema è proprio questo. È facile sospettare e diagnosticare con certezza una dislipidemia familiare? Come deve comportarsi il MMG nella pratica clinica quotidiana?

Il problema è di grande rilevanza, perché proprio per le caratteristiche della sua funzione, il MMG è in prima linea nell'identificazione precoce di queste forme che, se non trattate, espongono i pazienti ad elevatissimo rischio di infarto miocardico. Può anche essere utile ricordare che soggetti relativamente giovani, con dislipidemia familiare, non risultano ad alto rischio in base alla stima del rischio con gli usuali strumenti (carte-algoritmi) e, quindi, se non riconosciuti, non potranno ricevere le cure necessarie.

## **QUALE DISLIPIDEMIA?**

Abbiamo tutti almeno un vago ricordo della "terribile" classificazione fenotipica di Fredrickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Classificazione certo ineccepibile, ma complessa e di non facile utilizzo ai fini diagnostici soprattutto da parte del MMG, anche poiché non consente di considerare i difetti metabolici di base e non evidenzia il carattere primitivo o secondario del disordine.

Recentemente è stata proposta una classificazione basata sull'eziologia molecolare e sulla fisiopatologia delle alterazioni lipoproteiche, che distingue alcune principali classi diagnostiche (Tab. I). Va peraltro precisato che l'ipercolesterolemia poligenica comune (variante con prevalenza abbastanza elevata: 1-5%) è esclusa dalla prescrivibilità delle statine in fascia A (nota 13 AIFA).

Come riconoscere una dislipidemia familiare

Gli elementi chiave per orientarsi e sospettare una di queste forme sono i seguenti:

- **prevalenza:** un MMG con 1000 assistiti dovrebbe aspettarsi almeno 10 soggetti con iperlipemia familiare combinata, 2 con ipercolesterolemia familiare eterozigote, e 1-2 con ipertrigliceridemia familiare. Si tratta, soprattutto per l'ipercolesterolemia familiare, ovviamente di numeri indicativi, da utilizzarsi per verifiche personali: se si è posta diagnosi d'ipercolesterolemia familiare in 20 pazienti, probabilmente vi è un errore o si è molto sfortunati; se non si ha nessuna diagnosi, forse bisogna riconsiderare i propri criteri diagnostici. Le altre due forme cliniche (ipercolesterolemia familiare omozigote e deficit familiare di lipoprotein-lipasi epatica o di apo CII) sono veramente molto rare (circa 1 caso ogni milione di abitanti). L'ipercolesterolemia poligenica comune, come già accennato, è abbastanza frequente e il numero di soggetti potenzialmente affetti da questo disordine è in media 20-25 casi x 1000 assistiti;

**TABELLA I**  
**Dislipidemie: classi diagnostiche.**

- L'ipercolesterolemia poligenica comune
- L'ipercolesterolemia familiare, omozigote ed eterozigote
- L'ipertrigliceridemia familiare
- Il deficit familiare di lipoprotein-lipasi epatica o di apo CII
- L'iperlipemia familiare combinata

- *presenza di xantomi*: sono un segno inequivocabile di ipercolesterolemia. Essi sono presenti nell'ipercolesterolemia familiare omozigote (100%), nell'ipercolesterolemia familiare eterozigote (circa il 70%), e più raramente nella poligenica comune e nell'iperlipemia familiare combinata;
- *livelli basali di colesterolo totale e/o trigliceridi*: già per valori > 250 mg/dl bisogna sospettare una forma familiare, mentre per livelli di trigliceridi > 750 mg/dl o di colesterolo totale > 500 mg/dl, la diagnosi (rispettivamente di ipercolesterolemia familiare omozigote e di deficit familiare di lipoprotein-lipasi epatica o di apo CII) è quasi certa;
- *uno o più familiari di I grado con lo stesso problema e/o con cardiopatie precoci* (< 55 anni nelle donne e < 65 anni nei maschi)
- *esclusione di una forma secondaria*: diabete tipo 2, obesità, alcol, ipotiroidismo, farmaci, ecc. (Tab. II).

È evidente che l'individuazione dei casi di dislipidemia familiare nella propria popolazione di assistiti presume che il MMG effettui un'attenta raccolta anamnestica personale e familiare sui parenti di I grado (eventi CV precoci, dislipidemia, presenza di xantomi), l'esecuzione di un assetto lipidico dai 40 anni in su (ma anche prima se è presente familiarità per dislipidemie familiari

e/o eventi CV precoci) e ovviamente che tutti questi dati siano puntualmente registrati in cartella.

## COME CONFERMARE IL SOSPETTO DIAGNOSTICO

### A. Paziente (qualsiasi età) con colesterolo totale > 500 mg/dl (isolato)

- Se il dato viene confermato, invio al centro specialistico per confermare la diagnosi di *ipercolesterolemia familiare omozigote* (prevalenza 1/1.000.000), acquisire esenzione ticket (malattia rara), impostare terapia con statine ad alti dosaggi.
- Clinicamente l'ipercolesterolemia familiare omozigote si presenta con xantomi (accumuli cutanei di colesterolo di colore giallo-arancio localizzati ai gomiti, ginocchia e spazi interdigitali) e rischio di morte coronarica precoce (1<sup>a</sup> o 2<sup>a</sup> decade di vita).

### B. Paziente (qualsiasi età) con trigliceridi >750 mg/dl (isolato)

- Se il dato viene confermato, invio al centro specialistico per confermare la diagnosi di *deficit familiare di lipoproteinlipasi* o di *apo CII* (prevalenza 1-2/1.000.000 circa), acquisire l'esenzione ticket (malattia rara) ed impostare la terapia con fibrati (eventualmente con statine ed omega3). Questa forma familiare determina un elevato rischio di aterosclerosi (anche per i bassi livelli di HDL) e pancreatite acuta.

### C. Paziente con solo aumento dei trigliceridi tra 250 e 750 mg/dl

- Ricontrollare il profilo lipidico completo dopo un periodo (3-6 mesi) di dieta adeguata, consigliare aumento dell'attività fisica e riduzione di un eventuale eccesso ponderale (per escludere una forma secondaria da alimentazione incongrua).
- Se il dato viene confermato e le medesime caratteristiche sono presenti in un parente di I grado, si può formulare diagnosi di *ipertrigliceridemia familiare*, non molto frequente (casi attesi: 1/1.000 assistiti) con aumentato rischio di pancreatite acuta.
- Terapia: in prima battuta fibrati (+ eventualmente statine e/o omega3).

### D. Paziente con aumento solo del colesterolo totale (CT) tra 250 e 500 mg/dl

1. CT 275-500 mg/dl: probabile *ipercolesterolemia familiare eterozigote* (casi 2/1.000 assistiti). Clinicamente: xantomi (65-70% dei casi) prevalentemente a carico dei tendini dei talloni, delle ginocchia, dei gomiti e delle dita (caratteristici di questa condizione) e/o xantelasmi e arco corneale (non caratteristici) e con cardiopatia ischemica precoce. La conferma diagnostica può essere effettuata grazie ad un algoritmo diagnostico (Tab. III).

**TABELLA II**  
**Cause di dislipidemia secondaria.**

FORMA DI DISLIPIDEMIA	CAUSE
<i>Ipercolesterolemia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Epatopatie ostruttive</li> <li>• Farmaci: progestinici, ciclospolina, tiazidi</li> <li>• Ipotiroidismo</li> <li>• Porfiria acuta intermittente</li> <li>• Sindrome nefrosica</li> </ul>
<i>Ipertrigliceridemia</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcol</li> <li>• Diabete mellito</li> <li>• Epatite acuta</li> <li>• Farmaci: estrogeni, isotretinoina, beta-bloccanti, glucocorticoidi, resine chelanti gli acidi biliari, tiazidi</li> <li>• Gammopatie monoclonali: mieloma multiplo, linfomi</li> <li>• Glicogenosi</li> <li>• Gravidanza</li> <li>• Insufficienza renale cronica</li> <li>• Interventi di bypass ileale</li> <li>• Lipodistrofia</li> <li>• Lupus Eritematoso Sistemico</li> <li>• Obesità</li> <li>• Sepsi</li> <li>• Stress</li> </ul>
<i>HDL ridotte</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmaci: beta-bloccanti, steroidi anabolizzanti</li> <li>• Fumo di tabacco</li> <li>• Malnutrizione</li> <li>• Obesità</li> </ul>

2. CT 250-350 mg/dl: molto probabile una *ipercolesterolemia poligenica comune*. In tal caso non esiste un algoritmo diagnostico specifico e ci si può basare sul seguente schema:
- escludere ipercolesterolemia familiare eterozigote (vedi iter diagnostico specifico) e iperlipemia familiare combinata (aumento CT + trigliceridi);
  - valutare il rischio CV globale (carta del rischio "Cuore-ISS"):
    - paziente ad alto rischio CV: prescrivere statine sec. nota AIFA;
    - paziente non ad alto rischio CV, valutare il percentile di LDL (Tab. IV): se  $\geq 95\%$ , ricercare ev. danno d'organo misurando il rapporto PAS caviglia/braccio\* che se  $< 0,9$  è indicativo di arteriopatia obliterante periferica, per cui il paziente è definibile "ad alto rischio" e può essere trattato con statine sec. nota 13 AIFA e Linee Guida.

**TABELLA III**  
**Ipercolesterolemia familiare: algoritmo diagnostico.**

STORIA FAMILIARE	PUNTEGGIO
Malattie vascolari e coronariche prematura nei parenti di 1° grado	1
Livelli di colesterolo-Idl $> 95^\circ$ percentile nei parenti di 1° grado	2
Xantomi e/o arco corneale nei parenti di 1° grado	2
Figli di età $< 18$ anni con livelli di colesterolo $> 95^\circ$ percentile*	2
STORIA PERSONALE	
Malattie vascolari e coronariche premature	2
Malattie cerebrali o vascolari periferiche premature	1
ESAME FISICO	
Xantoma	6
Arco corneale	2
Risultati di laboratorio	
Colesterolo-LDL $> 320$ mg/dl	8
Colesterolo-LDL 250-319 mg/dl	5
Colesterolo-LDL 193-249 mg/dl	3
Colesterolo-LDL 155-192 mg/dl	1
<i>Diagnosi clinica di ipercolesterolemia familiare</i>	$\geq 4$ punti

**TABELLA IV**  
**Percentile del Colesterolo-LDL in base all'età.**

ETÀ	COLESTEROLO-LDL
$< 18$ anni	135 mg/dL
18-40 anni	176 mg/dL
40-60 anni	195 mg/dL
$> 60$ anni	202 mg/dL

#### E. Paziente con CT 250-500 + trigliceridi 250-750 mg/dl (+ eventuale riduzione del C-HDL)

Sospetta *iperlipemia familiare combinata*, forma molto comune (1-2%, pari a 10-20 casi attesi/1000 assistiti) che aumenta il rischio di infarto del miocardio in entrambi i sessi. La diagnosi si basa sulla contemporanea presenza di:

- fenotipo variabile nel paziente (CT 250-500 + TG 250-750 con ampia variabilità, esclusa ipercolesterolemia pura e ipertrigliceridemia pura, incluso basso HDL);
- fenotipo variabile (vedi sopra) in almeno un familiare e/o almeno un familiare con eventi CV precoci (com-

presa patologia aterosclerotica periferica e procedure di rivascolarizzazione);

- rapporto colesterolo LDL/apoB  $< 1,3$  (test inutile se i primi due punti sono soddisfatti).

#### CONCLUSIONI

- Le carte del rischio non vanno applicate nei soggetti con dislipidemia familiare accertata, per i quali la prescrizione di farmaci specifici in fascia A è automatica.
- I soggetti con colesterolo totale e/o trigliceridi  $> 250$  mg/dl non vanno considerare tutti automaticamente affetti da una forma familiare, con conseguente sovrastima del RCV (spesso presente una sovrapposizione dei valori di colesterolo totale tra dislipidemie familiari e non).
- Se la diagnosi di dislipidemia familiare è, in ogni modo, accertata, la prescrizione dei farmaci è indipendente rispetto ai valori dei lipidi plasmatici.
- La terapia farmacologica (statine, fibrati, resine, omega3) deve essere assunta in modo continuativo per tutta la vita.

**Bibliografia a richiesta** ([filippi.alessandro@simg.it](mailto:filippi.alessandro@simg.it))

\* Rapporto tra pressione arteriosa sistolica misurata alla caviglia (con minidoppler o, più semplicemente, con apparecchi validati per la misurazione della pressione arteriosa) 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.