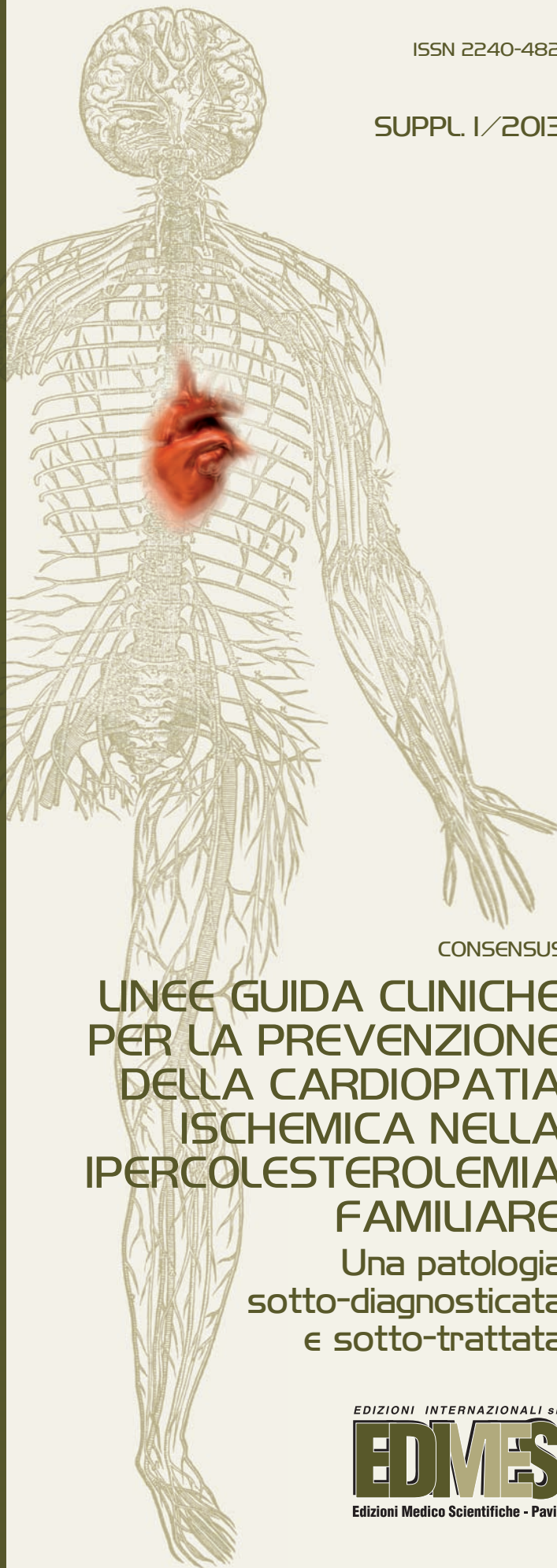


ISSN 2240-4821

SUPPL. 1/2013

# GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



CONSENSUS

## LINEE GUIDA CLINICHE PER LA PREVENZIONE DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA NELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Una patologia  
sotto-diagnosticata  
e sotto-trattata

EDIZIONI INTERNAZIONALI s.r.l.

**EDMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana  
per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA)

**Direttori emeriti**

A. Ventura  
G. Crepaldi  
E. Mannarino  
G.F. Salvio

**Direttore responsabile**

A. Mezzetti (Chieti)

**Redattori capo**

S. Calandra (Modena)  
R. Fellin (Ferrara)

**Comitato di Redazione**

P. Abete (Napoli)  
M. Averna (Palermo)  
F. Bernini (Parma)  
L. Cattin (Trieste)  
C. Cortese (Roma)  
M. Di Bari (Firenze)  
S. Panico (Napoli)  
A. Poli (Milano)  
G. Schillaci (Perugia)  
F. Sofi (Firenze)  
G. Zuliani (Ferrara)

**Segreteria editoriale**

Roberto Zecca, Simonetta Casati  
Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano  
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

*In copertina:* De Humani Corporis Fabrica  
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

## SOMMARIO

### Consensus

# LINEE GUIDA CLINICHE PER LA PREVENZIONE DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA NELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

## Una patologia sotto-diagnosticata e sotto-trattata

**MAURIZIO AVERNA, OVIDIO BRIGNOLI,  
MARCO BUCCI, SEBASTIANO CALANDRA,  
RENATO FELLIN, ALESSANDRO FILIPPI,  
AURELIO SESSA, MASSIMO UGUCCIONI  
PER ANMCO, SIMG E SISA**

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - PAVIA

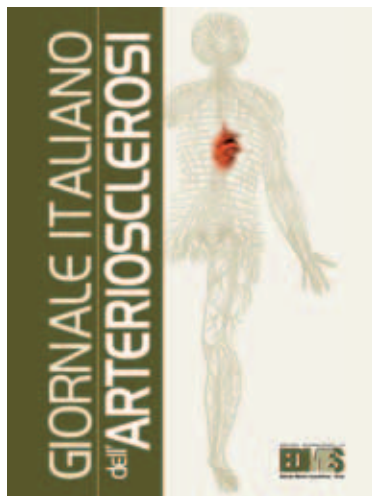
Via Riviera, 39 • 27100 Pavia  
Tel. 0382 526253 r.a. • Fax 0382 423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

#### Consiglio Direttivo SISA

A. Mezzetti - *Presidente*  
R. Abbate  
F. Bernini  
A. Corsini  
A. Iannuzzi  
E. Manzato  
S. Muntoni  
M. Pirro  
A. Saitta  
R. Fellin - *Past President*  
M. Arca - *Segretario*

#### Presidenti Sezioni Regionali SISA

M. Bucci (Abruzzo)  
R. Amoroso (Calabria)  
G. Marotta (Campania)  
G.B. Vigna (Emilia Romagna)  
F. Angelico (Lazio)  
L. Pisciotta (Liguria)  
A.L. Catapano (Lombardia)  
M. Trovati (Piemonte)  
M. Manca (Sardegna)  
M. Averna (Sicilia)  
M. Boddi (Toscana)  
E. Arosio (Triveneto)  
L. Pasqualini (Umbria)



## Norme editoriali

### Publicità/Abbonamenti

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico Scientifiche - Pavia  
Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382 526253 r.a. - Fax 0382 423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

### Condizioni di abbonamento

Canone per l'Italia € 45,00, per l'estero € 55,00. I versamenti possono essere eseguiti con assegno bancario o vaglia postale presso la Divisione Periodici dell'Editore.

### Periodicità

Trimestrale

### Scopi

Il "Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi" (GIA), è un periodico di aggiornamento che nasce come servizio per i medici, operatori sanitari e studenti di medicina e delle professioni sanitarie, con l'intenzione di rendere più facilmente disponibili informazioni e revisioni critiche nel campo dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

Lo scopo della rivista è quello di assistere il lettore fornendogli:

- revisioni critiche di argomenti di grande rilevanza nel campo dell'arteriosclerosi sia per quanto riguarda gli aspetti di base che gli aspetti clinico-applicativi;
- quesiti relativi agli argomenti trattati per una verifica di auto apprendimento;
- opinioni di esperti qualificati sui nuovi sviluppi delle conoscenze sull'arteriosclerosi;
- lavori originali relativi ad aspetti di ricerca sanitaria nell'ambito dell'arteriosclerosi e delle malattie ad essa correlate.

### TIPOLOGIE DI ARTICOLI

#### a) Rassegne

Si tratta di articoli sollecitati ad esperti invitati

dal Comitato di redazione. La lunghezza del testo non deve superare di norma le 5.000 parole, incluso, sommario, glossario, e l'elenco puntato degli argomenti affrontati (bullet points). Il numero massimo di figure e tabelle è 5. Il numero massimo di voci bibliografiche è 50.

Le rassegne devono includere in appendice un questionario di auto-apprendimento relativo all'argomento affrontato nella rassegna.

#### b) Opinioni di esperti

Si tratta di articoli brevi o lettere all'editore (1.500 parole) sollecitati ad esperti, e riguardanti commenti ed opinioni su temi di particolare attualità.

#### c) Lavori originali

La rivista è disposta ad accogliere un numero limitato di lavori originali, particolarmente nell'ambito della ricerca sanitaria, che saranno sottoposti a processo di "peer review". La lunghezza del testo non deve superare le 4.000 parole (esclusa la bibliografia) ma incluso l'abstract, con un massimo di 4 figure o tabelle.

#### d) Casi Clinici

Si tratta della presentazione di un caso clinico emblematico, preparato su richiesta da esperti, che ha lo scopo di rafforzare gli standard di comportamento clinico (diagnostici e terapeutici) basati sulle evidenze.

#### e) Il Forum dei Lettori

In questo spazio verranno discussi quesiti clinici e casi reali selezionati tra quelli proposti dai lettori e raccolti con modalità varie (sito web della SISA, e-mail del Giornale, ecc.).

### STRUTTURA DEGLI ARTICOLI

#### a) Rassegne

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

Il Sommario non dovrà superare le 250 parole. Parole chiave. Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

**Testo:** L'autore è invitato a suddividere la rassegna in capitoli e sotto-capitoli. Al termine del testo è opportuno inserire un capitolo dedicato alle prospettive future con particolare riferimento agli aspetti clinico-applicativi.

**Glossario:** È uno strumento di comunicazione fortemente raccomandato. Esso dovrebbe contenere una concisa ma esauriente spiegazione dei termini "nuovi o meno comuni" utilizzati nella rassegna. Qualora l'autore lo ritenga utile, al glossario può essere allegata una o più "finestre esplicative" dedicate ad argomenti a cui si fa riferimento nella rassegna e che non sono discussi in sufficiente dettaglio nel corpo del testo.

**Elenco degli argomenti trattati:** A conclusione della rassegna l'autore è invitato a fornire un conciso elenco puntato degli aspetti più rilevanti affrontati.

**Bibliografia:** Le citazioni bibliografiche dovranno essere numerate secondo l'ordine di compar-

sa nel testo. Le pubblicazioni citate dovranno contenere il nome di tutti gli autori (fino ad un massimo di 4). Nel caso gli autori fossero più di quattro, si mette dopo il terzo autore la scritta et al. (vedasi esempio a seguire).

**Questionario di auto-apprendimento:** Per ogni rassegna il questionario dovrà contenere 5-10 domande con risposta a scelta multipla.

#### b) Opinioni di esperti

Il testo non dovrà superare le 1.500 parole. Non è richiesto un sommario. Le voci bibliografiche non devono superare il numero di 10, e devono essere riportate come indicato per le rassegne.

#### c) Lavori originali

Il frontespizio dovrà contenere:

- 1) Titolo
- 2) Autori e loro affiliazione
- 3) Nome ed affiliazione dell'autore corrispondente

**Sommario:** dovrà essere strutturato (premesse, obiettivi, metodi, risultati, conclusioni) e non dovrà superare le 250 parole.

**Parole chiave:** Si raccomanda di indicare 4-6 parole chiave.

**Testo:** Il corpo del testo dovrà comprendere:

- a) Introduzione
- b) Materiali e metodi
- c) Risultati
- d) Discussione
- e) Tavole
- f) Figure
- g) Bibliografia.

**Bibliografia:** Citazione di articoli su riviste:

*Es. 1:* Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 160: 421-429, 2004.

*Es. 2:* Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolemia in patients in the UK: a relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet* 43: 943-949, 2006

#### Citazioni di capitoli di libri

Assmann G, von Eckardstein A, Brewer H. Familial anaphalipoproteinemia: Tangier disease. In "The metabolic and molecular bases of inherited disease", Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle I, eds, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001; 2937-60.

### NOTE PER GLI AUTORI

Il testo dell'articolo deve essere predisposto utilizzando il programma Microsoft Word per Windows o Macintosh. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il programma di scrittura e la versione, ed il nome del contenuto/file.

L'autore è tenuto ad ottenere l'autorizzazione di "Copyright" qualora riproduca nel testo tabelle, figure, microfotografie od altro materiale iconografico, già pubblicato altrove. Tale materiale illustrativo dovrà essere riprodotto con la dicitura "per concessione di..." seguito dalla citazione della fonte di provenienza.

# INTRODUZIONE

La Ipercolesterolemia Familiare (FH) è una malattia genetica mendeliana che in omozigosi è molto rara, mentre in eterozigosi interessa, solo nel nostro Paese, un numero di individui che secondo le più recenti stime potrebbe raggiungere le 350000 unità. I soggetti affetti da tale patologia presentano sin dalla nascita elevati livelli di LDL-colesterolo ed una aterosclerosi coronarica che è responsabile di eventi clinici precoci quali morte improvvisa, infarto e angina.

La Società Europea dell'Aterosclerosi - European Atherosclerosis Society (EAS) - ha costituito un Panel di Esperti allo scopo di porre all'attenzione della comunità medica la necessità di implementare tutte le strategie cliniche per una precoce identificazione, diagnosi e trattamento della FH.

Infatti a fronte dell'enorme mole di conoscenze ed evidenze scientifiche che negli ultimi quarant'anni hanno permesso di comprendere i meccanismi di malattia, le cause genetiche e le possibilità di trattamento, questa patologia rimane sotto-diagnosticata e sotto-trattata con un evidente aumento della spesa sanitaria per l'assistenza di pazienti nei quali l'evento clinico si sarebbe potuto prevenire.

Il lavoro del Panel di Esperti ha prodotto un documento di Consenso. La Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi - SISA - condividendo gli intenti ed i contenuti del Documento europeo, si è fatta promotrice di una iniziativa rivolta ai medici italiani.

In Italia, infatti, come anche in altre real-

tà europee, la FH è sotto-diagnosticata con solo l'1% degli affetti con diagnosi genetica certa, e sotto-trattata con la maggior parte dei soggetti FH che non raggiunge il target per LDL-colesterolo. Va infatti sottolineato come solo la precoce identificazione di tali pazienti e il precoce raggiungimento del target terapeutico siano gli unici strumenti in grado di ridurre il rischio cardiovascolare; tali pazienti infatti hanno il "Lifeterm Risk" più alto se confrontati con le altre categorie di pazienti a rischio, proprio perché l'esposizione ad elevati livelli di LDL-colesterolo inizia alla nascita.

In questo supplemento del Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi vengono presentate le Linee Guida per la diagnosi e il trattamento della Ipercolesterolemia Familiare.

Il Documento, coerente con le indicazioni europee e modificato solo quando necessario per adattarlo alla realtà italiana, è stato condiviso con gli Esperti della Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri - ANMCO - e della Società Italiana di Medicina Generale - SIMG.

Siamo convinti che tale documento possa rappresentare uno strumento di consultazione agile che possa aiutare il medico italiano nella gestione clinica quotidiana di una categoria di pazienti, come gli FH, ad altissimo rischio cardiovascolare.

*Il Presidente SISA*  
Prof. Andrea Mezzetti

*Il Direttore Generale Fondazione SISA*  
Prof. Alberico L. Catapano



# LINEE GUIDA CLINICHE PER LA PREVENZIONE DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA NELLA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

## Una patologia sotto-diagnosticata e sotto-trattata

### SUMMARY

**AIMS.** Familial hypercholesterolaemia (FH) is a common genetic cause of premature coronary heart disease (CHD) due to lifelong elevated plasma low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels. This paper aims to describe the problem of FH underdiagnosis and undertreatment and to promote CHD prevention providing recommendations for the screening and treatment of patients with FH.

**Methods and results.** In many countries, less than 1% of FH patients are diagnosed, although the estimated prevalence of this condition is about 1/500 for heterozygous FH and the results of FH screening in a general population of Northern Europe suggest a prevalence of 1/200.

Studies on FH patients agree on a widespread failure to achieve recommended target of LDL-cholesterol and on a 12-fold increased CHD risk. With a theoretical prevalence between 1/500 and 1/200, it is estimated that 14 to 34 million subjects worldwide have FH.

With evidence of plasma cholesterol  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 310$  mg/dL) in an adult or  $\geq 6$  mmol/L ( $\geq 230$  mg/dL) in a child, premature CHD, tendon xanthomas, or sudden premature cardiac death, we recommend the screening for FH of this subject and of all first-degree relatives.

The treatment of a patient with diagnosis of FH should have LDL targets of  $< 3.5$  mmol/L ( $< 135$  mg/dL) for children,  $< 2.5$  mmol/L ( $< 100$  mg/dL) for adults, and  $< 1.8$  mmol/L ( $< 70$  mg/dL) for adults with known CHD or diabetes. Beside life-style and dietary modifications, first line therapies are statins, ezetimibe, and bile acid binding resins in children, and maximal potent statin dose, ezetimibe, bile acid binding resins, and fibrates in adults. Homozygotes FH and in treatment-resistant heterozygotes FH with CHD should be referred for LDL-apheresis.

**Conclusion.** Familial hypercholesterolemia is a common condition that carries a high risk of CHD. The underdiagnosis and undertreatment of FH require a focused intervention that implements the screening and promote the early and aggressive treatment of these patients.

**Keywords:** *Hypercholesterolemia, FH, diagnosis, ischemic heart disease, cardiovascular prevention.*

### 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 du-

rata 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 generale (3).

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 diagnosticati (4). 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 sottotrattati (5).

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:

1. il modo più efficace per diagnosticare persone e famiglie con FH;
2. 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 congiunto ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri), SIMG (Società Italiana di Medicina Generale) e SISA (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.

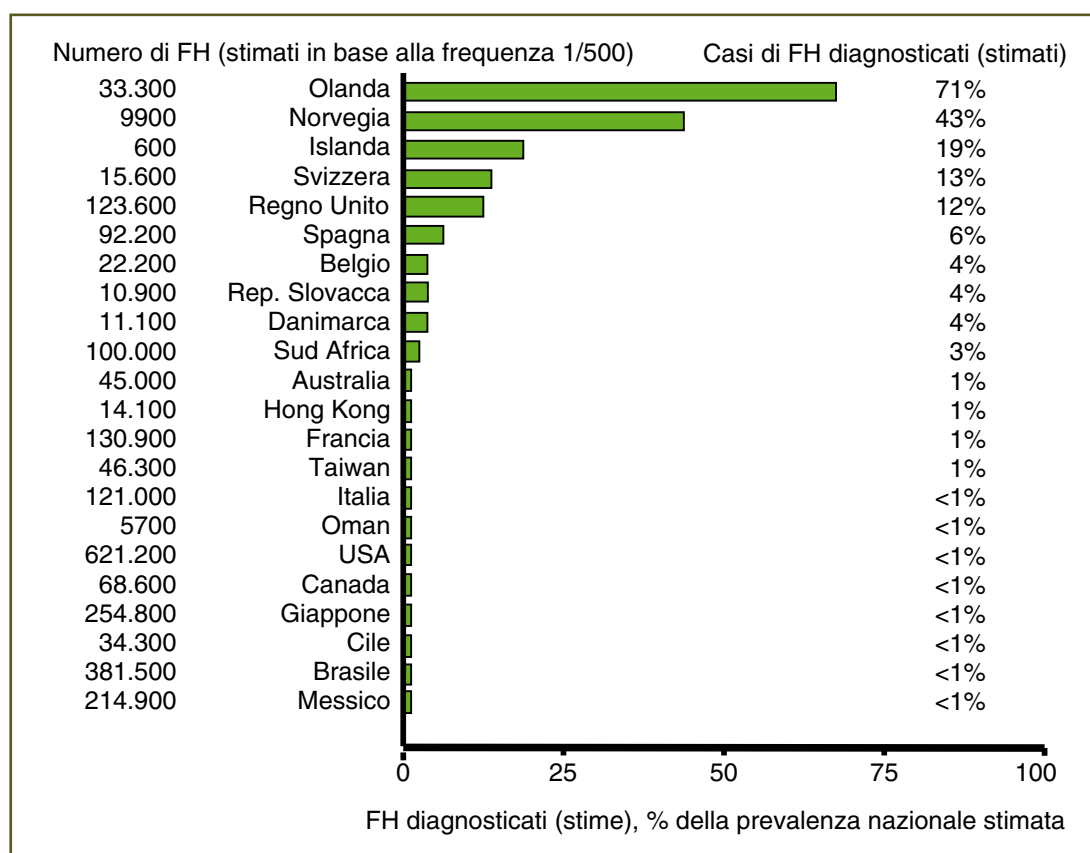
### La FH è sotto-diagnosticata

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*, meno dell'1% dei casi di FH vengono diagnosticati nella maggior parte dei Paesi, a dimostrazione della mancata (scarsa) priorità attribuita alla 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 Study (6), 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 Dutch Lipid Clinic Network (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% (1/200) (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% (6). 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 Unito (7). Per confron-

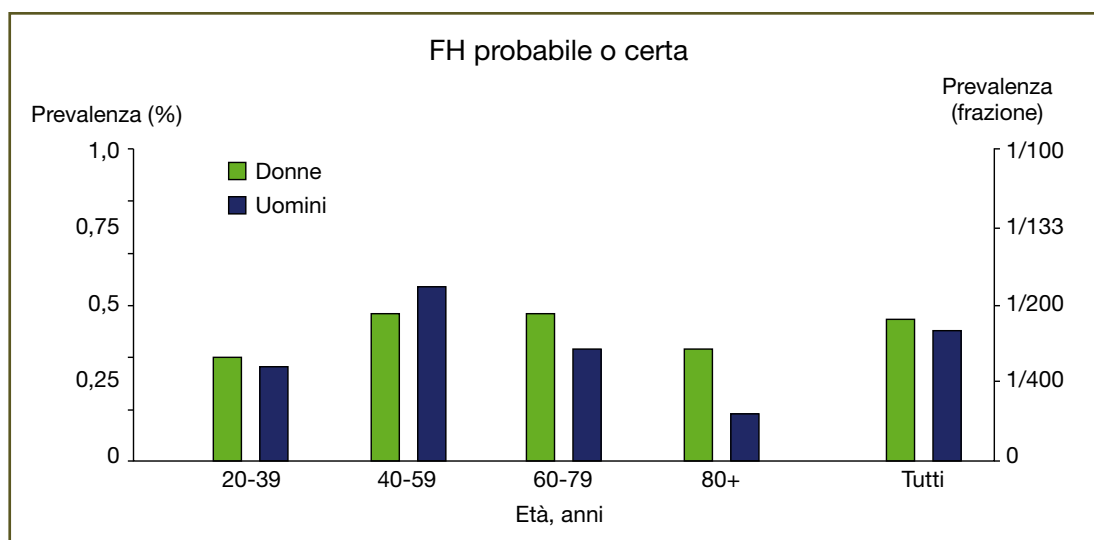


**Figura 1** - Percentuale di individui con diagnosi di FH in diversi Paesi/aree geografiche espressi come frazione dei soggetti teoricamente previsti essere affetti da FH sulla base di una frequenza di 1/500 nella popolazione generale. Poiché la maggior parte dei Paesi non ha registri validi a livello 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).



**Box I - Ipercolesterolemia familiare eterozigote negli adulti: criteri per la diagnosi del Dutch Lipid Clinic Network.**

		Punti
<b>Storia familiare</b>		
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
<b>Storia clinica</b>		
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
<b>Esame fisico</b>		
a) Xantoma tendineo		6
b) Arco corneale in un soggetto con <45 anni		4
<b>Risultati biochimici (colesterolo LDL)</b>	>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
<b>Analisi del DNA</b>		
a) Mutazione causative nota nei geni		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.		



**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 et al. (6)). Per la prevalenza di FH certa o probabile originariamente era stato valutato un valore di 1/137 ma il ricalcolo eseguito su database aggiornati indica un valore più vicino a 1/200. (B. Nostergaard comunicazione personale).

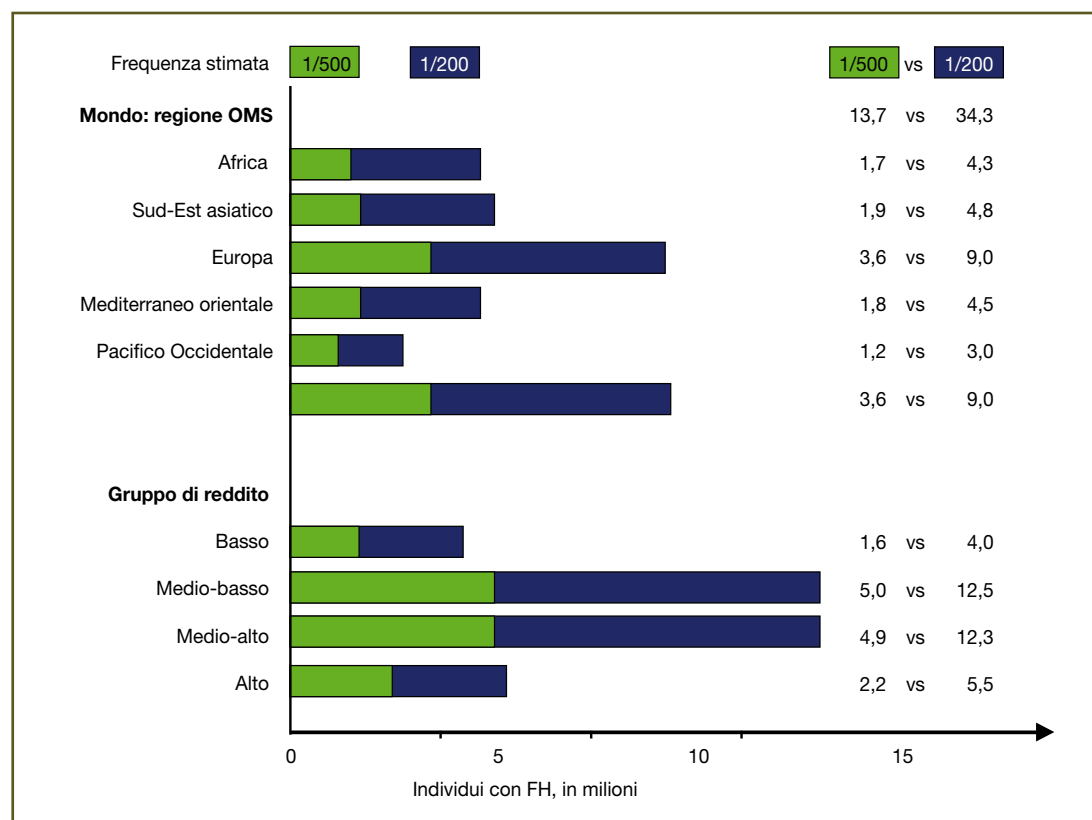
to, la prevalenza di FH probabile secondo i criteri MEDPED (Make Early Diagnosis Prevent Early Deaths) era 0,80% (1/128), mentre la prevalenza di FH certa o possibile secondo i criteri di Simon Broome era del 4,1% (1/25) (6). Dei soggetti con FH certa o probabile secondo i criteri DLCN, circa il 50% avevano probabilmente una mutazione causativa.

Sulla base di estrapolazioni di queste prevalenze stimate fra 1/500-1/200, nel mondo tra 14 e 34 milioni di persone sarebbero affetti da FH (Figura 3); nella sola Europa si stima che questa condizione interessi tra 1,8 e 4,5 milioni di persone. Inoltre, si osservano prevalenze anche più

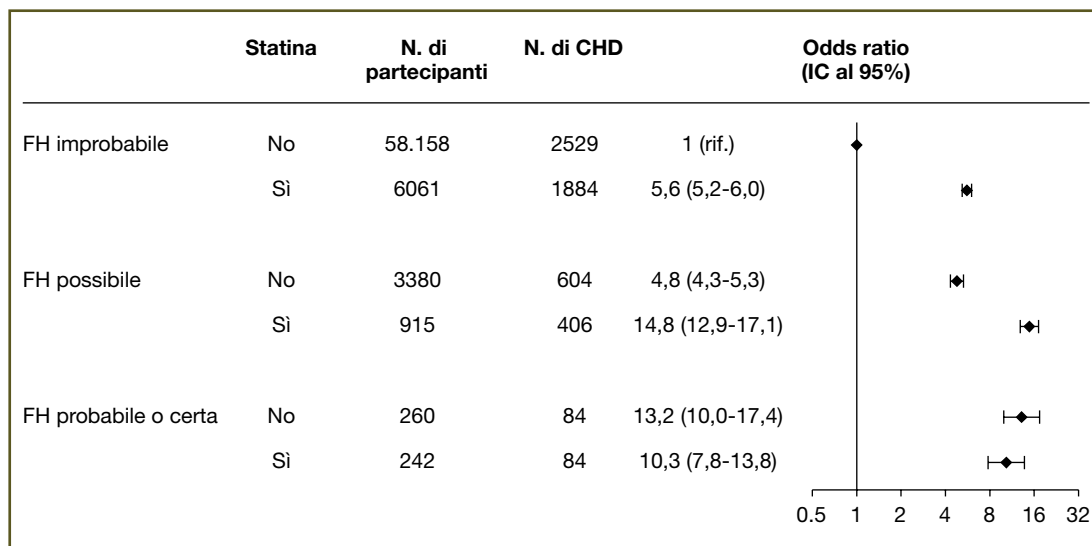
elevate in sottopopolazioni per il cosiddetto “founder effect” (singola/singole mutazioni prevalenti) come negli Afrikaner in Sudafrica, nei Cristiani Libanesi e nei Franco-Canadesi (2). Nel loro insieme, questi dati suggeriscono che la FH è di gran lunga sotto-diagnosticata nella maggior parte dei Paesi.

### 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



**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 generale (1), e per la frequenza di 1/200 rilevata direttamente nella popolazione danese (6), 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 et al. (6)).

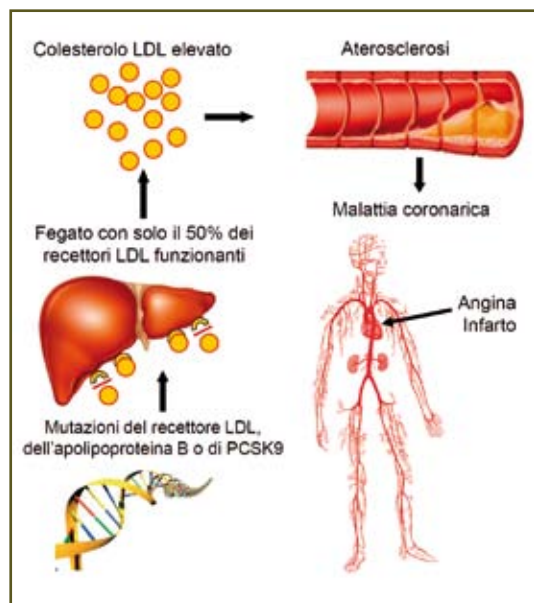
della popolazione generale non soggetto a bias di accertamento. Usando il Copenhagen General Population Study (6), la prevalenza di CHD tra i partecipanti con FH certa/probabile era del 33% e solo il 48% dei soggetti con FH riceveva statine. Dato preoccupante, il rischio di malattia coronarica era aumentato 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 coorte (8). 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 sotto-trattamento 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 LDL (1)



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

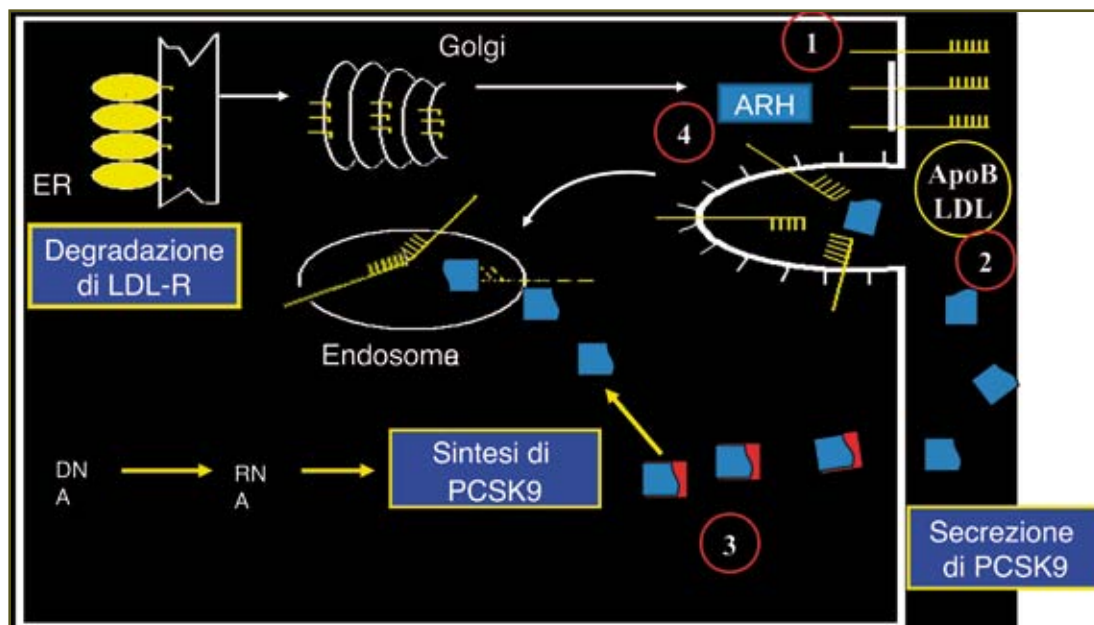
(Figura 5). All'interno degli epatociti, il colesterolo viene riciclato ovvero sintetizzato ex novo, attraverso una via sintetica in cui la reazione limitante è catalizzata dall'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reductasi; le statine bloccano questo enzima. Il colesterolo è incorporato in lipoproteine 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 proteina 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 membrane cellulari (Figura 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) (Figura 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



**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.

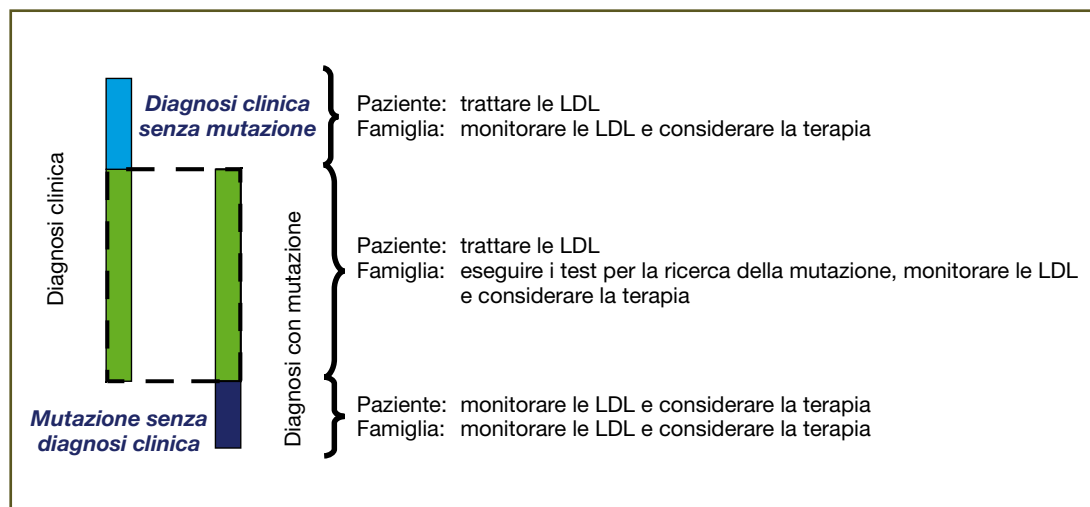
in eterozigosi composta nei geni *LDLR* o *ARH*. Alcuni rari soggetti sono “doppi eterozigoti”, cioè hanno mutazioni in eterozigosi in due dei quattro geni di cui sopra, determinando di solito un fenotipo che è intermedio tra quello degli FH eterozigoti e degli FH omozigoti.

### 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 tendinea (1). 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



**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 Spagna (16), e pertanto non necessariamente estendibile ad altri Paesi. LDL = low-density lipoprotein cholesterol. FH = familial hypercholesterolaemia.

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:

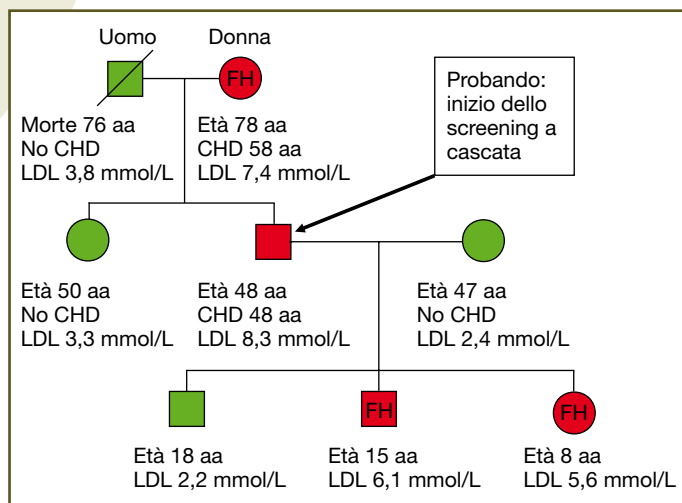
1. presenza di FH in membri della famiglia;
2. colesterolo plasmatico  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 310$  mg/dL) in un soggetto adulto o

in un membro adulto della famiglia (o  $>95^{\circ}$  percentile per età e sesso specifico per il Paese);

3. colesterolo plasmatico  $\geq 6$  mmol/L ( $\geq 230$  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 familiare (15).

È 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 definitiva, deve essere condotto



**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 hypercholesterolemia; LDL = low density lipoprotein.

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 "pre-maturo" si presenta prima dei 55 anni nei maschi e prima dei 60 anni nelle 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 xantomi (18).

Nonostante gli elevati livelli di colesterolo totale siano  $\geq 310$  mg/dl ( $\geq 230$  mg/dl

### Box 2 - Diagnosi differenziale nelle ipercolesterolemie.

Alterazione lipidica	Diagnosi differenziale	
	Forme primitive	Forme secondarie
CT ↑ oppure ↑↑ LDL-C ↑ oppure ↑↑ TG normali	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ipercolesterolemia poligenica</li> <li>✓ Iperlipidemia familiare combinata</li> <li>✓ Ipercolesterolemia monogenica*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ipotiroidismo</li> <li>✓ S. Nefrosica</li> <li>✓ Trapianto renale</li> <li>✓ Colestasi</li> <li>✓ Farmaci</li> </ul>
CT ↑↑↑ LDL-C ↑↑↑ TG normali	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ipercolesterolemia monogenica*</li> <li>✓ Ipercolesterolemia poligenica (raro)</li> <li>✓ Iperlipidemia familiare combinata (raro)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ipotiroidismo</li> <li>✓ S. nefrosica</li> <li>✓ Paraproteinemie</li> </ul>

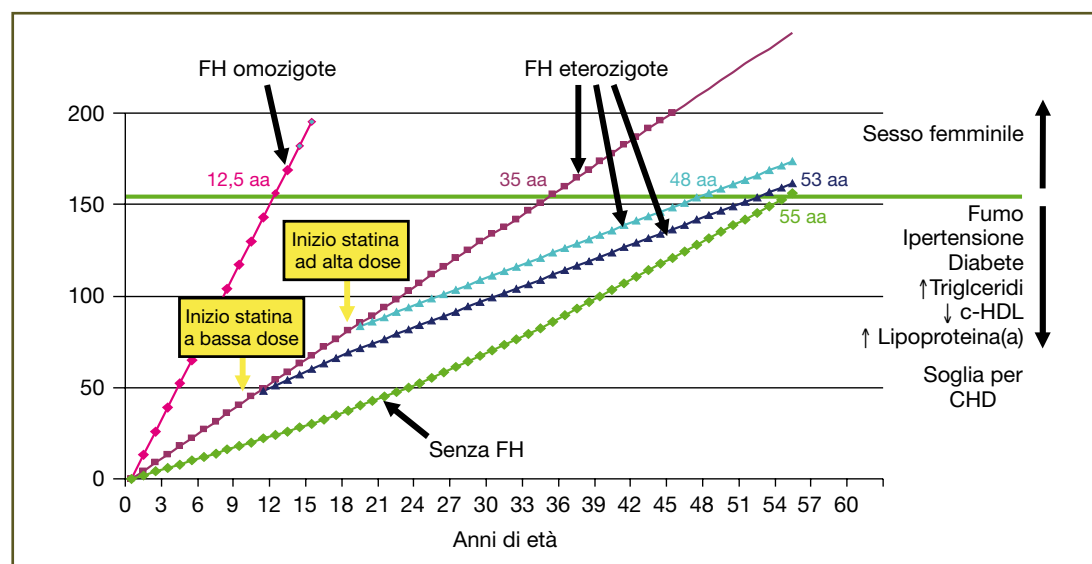
CT: colesterolo totale; TG: Trigliceridi; LDL-C: LDL-colesterolo; HDL-C: HDL-Colesterolo. Il numero delle frecce è indice della severità del disturbo metabolico. \*Ipercolesterolemia autosomica dominante o recessiva.

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 trattamento (19).

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 è fortemente raccomandato il test genetico. 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](http://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



**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; 3,5 mmol/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; 2,5 mmol/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 al (23). c-LDL = colesterolo LDL; c-HDL = colesterolo HDL; CHD = malattia aterosclerotica coronarica.



concorrono nel determinare l'insorgenza di CHD (*Figura 9*) così come osservato nei non FH (20); pertanto la valutazione di tali fattori può aiutare a stimare il rischio di CHD (21).

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*) (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 (*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 HDL (19) 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, 25). 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 condizione (28). 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 Cardiovascolare (20) 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 tutte (29), 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 LDL (30), e la riduzione di spessore ottenuta con la terapia è correlata all'intensità del trattamento

ipocolesterolemizzante (31). 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 pediatrici (32).

La calcificazione delle arterie coronariche è un marker surrogato di aterosclerosi, e la sua intensità è proporzionale all'entità della placca aterosclerotica e al rischio di malattia cardiovascolare (20). 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.

### 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.
È 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.

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. Perché 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 etico (33).

### 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 anni (35). 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 nascita (36) (*Figura 9*).

### Trattamento

Tutti i soggetti con FH e le loro famiglie devono ricevere tutte le raccomandazioni di correzione dello stile di vita (37), 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:

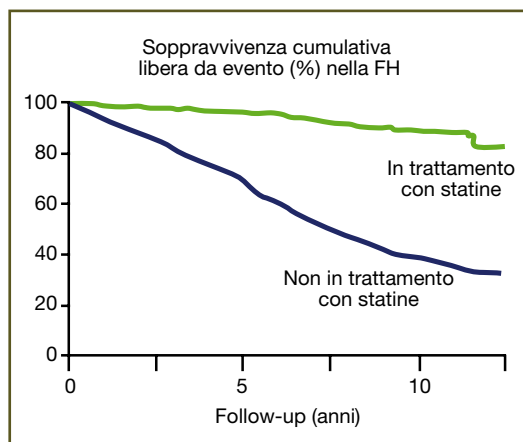
- Bambini <14 anni:
  1. statine
  2. ezetimibe
  3. resine sequestranti gli acidi biliari
  4. terapia di combinazione.
- Le statine per i bambini <14 anni dovrebbero essere solo quelle indicate come più sicure sulla base delle evidenze dei trials.
- Adulti e adolescenti con età superiore a 14 anni:
  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 pagina 22).

La terapia appropriata per pazienti con dislipidemia familiare 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 quella della popolazione generale (Figura 10). Tuttavia, meno di un soggetto con FH su 20 raggiunge il target raccomandato di colesterolo LDL (10). Pertanto, dato che:

1. la maggior parte dei soggetti FH ha bisogno di ridurre il colesterolo LDL di almeno il 50%;
2. molti soggetti FH ricevono dosi di statine basse o intermedie, insufficienti per conseguire gli obiettivi di livelli ottimali di LDL;
3. molti medici non titolano la dose di farmaco nonostante risultati subottimali,



**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 Vermissen et al. (3)).

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 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 colesvelam) 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 rassegna (41).

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'atorva-

statina (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 grave (42). 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 disci-

minazione 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 futuro (31).

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 bambini (33). 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  $>3,5$  mmol/L ha un genitore con un punteggio  $>5$  secondo il Dutch Lipid Clinic Network (*Box 1*). È importan-

te 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 intermedi (32). 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 complessivi (46). 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 richiede l'uso di agenti più costosi, il trattamento rimane comunque cost-effective (47).

Il costo dei test genetici a cascata e della terapia intensiva con statine nei soggetti FH è di € 3-4.000, che si raffronta molto favorevolmente con lo screening mammografico per il cancro al seno (48). È stato stimato che la terapia ipolipemizzante ad alta intensità con statine porterebbe a 101 decessi in meno per cause cardiovascolari ogni 1.000 individui FH trattati. Estrapolando questo dato alla popolazione dell'UE

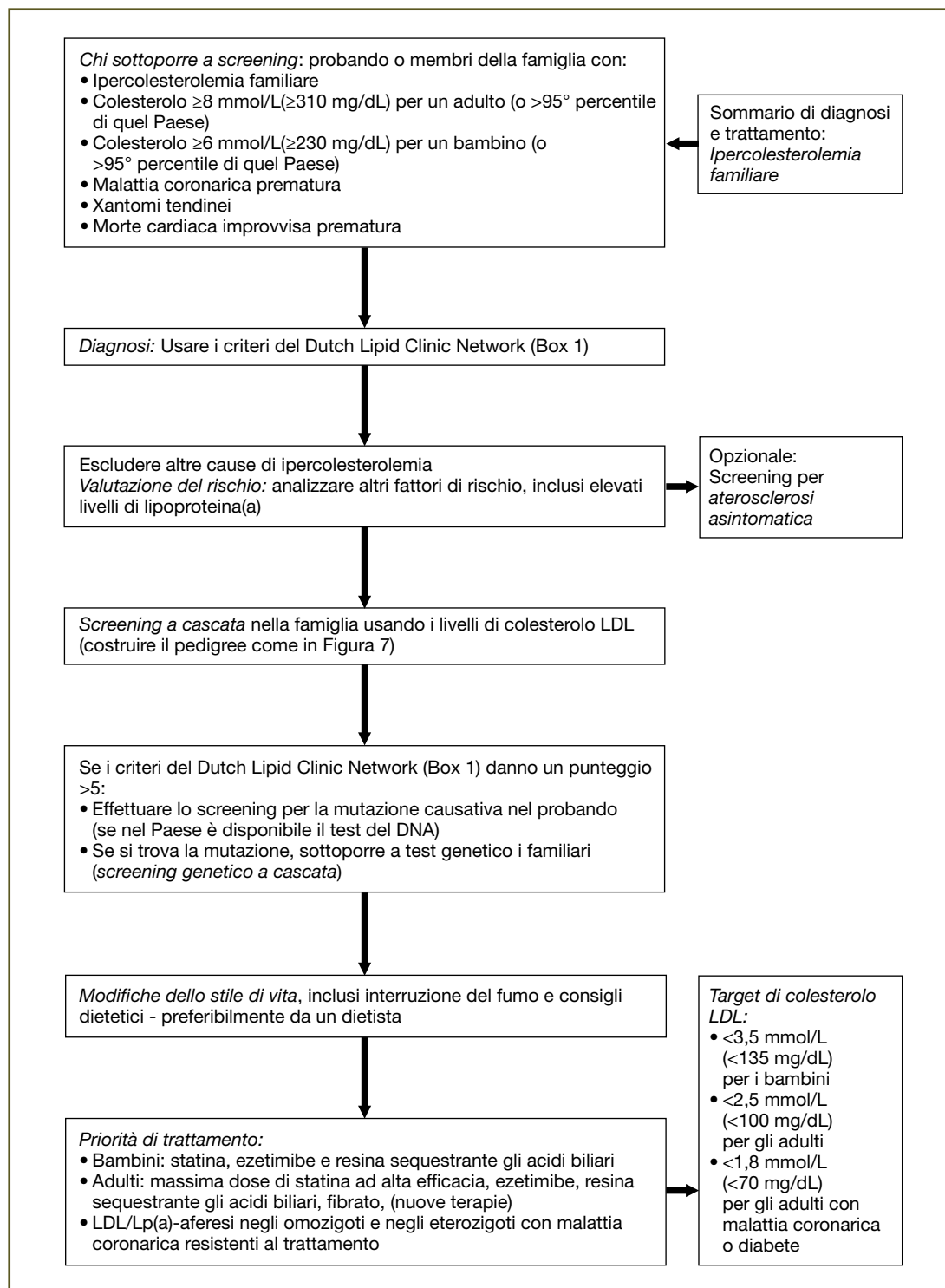
di 500 milioni di individui (con una stima di 1.000.000 soggetti FH), circa € 4.700 milioni potrebbero essere risparmiati dagli eventi cardiovascolari evitati, se tutti i parenti dei probandi fossero identificati e trattati in modo ottimale per un periodo di 55 anni, pari a un risparmio annuale di € 86 milioni (49).

### 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 vita (36) (*Figure 9 e 10*). La terapia con statine è spesso inadeguata per raggiungere questo obiettivo (6), 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 FH (30) 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



**Figura II** - 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.



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 gastrointestinali (52).

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.

## 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 FH in presenza di

- colesterolo totale plasmatico  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 310$  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);
- colesterolo totale plasmatico  $\geq 6$  mmol/L ( $\geq 230$  mg/dL) in un bambino o in un bambino membro della famiglia (o  $>95^{\circ}$  percentile per età e sesso specifico per il Paese).

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

È essenziale costruire un albero genealogico della famiglia (*Figura 7*) e stimare la probabilità di FH (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 FH

*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.

È pertanto opportuno in tutti:

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

L'indice caviglia-braccio e 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 successivo test genetico a cascata (se disponibile) 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:
  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).

In caso non si raggiungano gli obiettivi bisogna considerare l'invio al centro specialistico in grado di gestire LDL-afesi 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.

**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 della FH in una popolazione generale del Nord Europa ha rivelato una prevalenza di 1/200 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 1/200, si stima che tra i 14 e i 34 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  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 310$  mg/dL) per un adulto o  $\geq 6$  mmol/L ( $\geq 230$  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:

- 1) nei bambini, statine, ezetimibe e resine sequestranti gli acidi biliari;
- 2) negli adulti, assime 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.

**Conclusioni.** 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.*

**Referenze**

1. Goldstein JK, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2001; 2863-2913.
2. Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004; 160: 407-420.
3. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ.* 2008; 337: a2423.
4. Marks D, Thorogood M, Neil HA, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis.* 2003; 168: 1-14.
5. World Health Organization. World Health Statistics 2012. Internet. [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en/) (9 October 2012).
6. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3956-3964.
7. Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ.* 2000; 321: 148.
8. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Scientific Steering

- Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *Atherosclerosis*. 1999; 142: 105-112.
9. Huijgen R, Vissers MN, Defesche JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Hutten BA. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6: 567-581.
  10. Zuliani G, Arca M, Signore A, Bader G, Fazio S, Chianelli M, Bellosta S, Campagna F, Montali A, Maioli M, Pacifico A, Ricci G, Fellin R. Characterization of a new form of inherited hypercholesterolemia: familial recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19 (3): 802-809.
  11. Ciccarese M, Pacifico A, Tonolo G, Pintus P, Nikoshkov A, Zuliani G, Fellin R, Luthman H, Maioli M. A new locus for autosomal recessive hypercholesterolemia maps to human chromosome 15q25-q26. *Am J Hum Genet*. 2000; 66 (2): 453-460.
  12. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, Calandra S, Bertolini S, Cossu F, Grishin N, Barnes R, Cohen JC, Hobbs HH. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science*. 2001; 292 (5520): 1394-1398.
  13. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1795-1803.
  14. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, Orengo CA, Martin AC, Celli J, Humphries SE. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet*. 2012; 76: 387-401.
  15. Civeira F, Ros E, Jarauta E, Plana N, Zambon D, Puzo J, Martinez de Esteban JP, Ferrando J, Zabala S, Almagro F, Gimeno JA, Masana L, Pocovi M. Comparison of genetic versus clinical diagnosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 1187-1193.
  16. Palacios L, Grandoso L, Cuevas N, Olano-Martin E, Martinez A, Tejedor D, Stef M. Molecular characterization of familial hypercholesterolemia in Spain. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 137-142.
  17. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 55-68.
  18. Jarauta E, Junyent M, Gilabert R, Plana N, Mateo-Gallego R, de GE, Cenaarro A, Nunez I, Coll B, Masana L, Ros E, Civeira F. Sonographic evaluation of Achilles tendons and carotid atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2009; 204: 345-347.
  19. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Nordestgaard BG, Ray KK, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Tybjaerg-Hansen A, Watts GF. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1345-1361.
  20. Perk J, De BG, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Atherosclerosis*. 2012; 223: 1-68.
  21. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van BF, Hamilton-Craig I, Clifton PM, O'Brien R, Bishop W, George P, Barter PJ, Bates T, Burnett JR, Coakley J, Davidson P, Emery J, Martin A, Farid W, Freeman L, Geelhoed E, Juniper A, Kidd A, Kostner K, Krass I, Livingston M, Maxwell S, O'Leary P, Owaimrin A, Redgrave TG, Reid N, Southwell L, Suthers G, Tonkin A, Towler S, Trent R. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl*. 2011; 12: 221-263.
  22. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lans-

- berg PJ, Leren TP, Damgaard D, Neil HA, Humphries SE. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46: 791-803.
23. Huijgen R, Hutten BA, Kindt I, Vissers MN, Kastelein JJ. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012; 5: 354-359.
24. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, Eriksson M, Fager G, Berglund L, Bondjers G. Apolipoprotein(a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 1990; 335: 1360-1363.
25. Kraft HG, Lingenhel A, Raal FJ, Hohenegger M, Utermann G. Lipoprotein(a) in homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 522-528.
26. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2009; 301: 2331-2339.
27. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Tybjaerg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 2010; 31: 2844-2853.
28. Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Trip MD, Lansberg PJ, Liem AH, van Lennep HW, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. The contribution of classical risk factors to cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: data in 2400 patients. *J Intern Med.* 2004; 256: 482-490.
29. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011; 5: S1-S8.
30. Huijgen R, Vissers MN, Kindt I, Trip MD, de GE, Kastelein JJ, Hutten BA. Assessment of carotid atherosclerosis in normocholesterolemic individuals with proven mutations in the low-density lipoprotein receptor or apolipoprotein B genes. *Circ Cardiovasc Genet.* 2011; 4: 413-417.
31. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, Skoumas I, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2011; 214: 129-138.
32. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de GE, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation.* 2007; 116: 664-668.
33. Genetic testing in asymptomatic minors: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17: 720-721.
34. Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-1818.
35. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010; 376: 1670-1681.
36. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009; (50 Suppl): S172-S177.

37. Broekhuizen K, Jelsma GJ, van Poppel NM, Koppes LL, Brug J, van MW. Is the process of delivery of an individually tailored lifestyle intervention associated with improvements in LDL cholesterol and multiple lifestyle behaviours in people with Familial Hypercholesterolemia? *BMC Public Health*. 2012; 12: 348.
38. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-1389.
39. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22.
40. Mata N, Alonso R, Badimon L, Padro T, Fuentes F, Muniz O, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Diaz JL, Vidal JI, Barba A, Piedecausa M, Sanchez JF, Irigoyen L, Guallar E, Ordovas JM, Mata P. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFE-HEART). *Lipids Health Dis*. 2011; 10: 94.
41. Robinson JG, Goldberg AC. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011; 5: S18-S29.
42. Thompson GR. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*. 2008; 198: 247-255.
43. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, Hutten BA. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007; 27: 1803-1810.
44. Arambepola C, Farmer AJ, Perera R, Neil HA. Statin treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2007; 195: 339-347.
45. Wiegman A, Hutten BA, de GE, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292: 331-337.
46. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 2002; 324: 1303.
47. Nherera L, Calvert NW, Demott K, Humphries SE, Neil HA, Minhas R, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26: 529-536.
48. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost-effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart*. 2011; 97: 1175-1181.
49. Nherera LM. Saving lives, saving families: the health, social and economic advantages of detecting and treating familial hypercholesterolaemia (FH). Economics chapter: estimating the benefits from treatment and increasing the implementation of cascading screening . Internet. [http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK\\_HealthEconomics\\_FINAL2012\\_2702.pdf](http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_HealthEconomics_FINAL2012_2702.pdf) (17 December 2012).
50. Stein EA, Gipe D, Bergeron J, Gaudet D, Weiss R, Dufour R, Wu R, Pordy R. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9, REGN727/SAR236553, to reduce low-density lipoprotein cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia on stable statin dose with or without ezetimibe therapy: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 29-36.
51. Stein EA, Dufour R, Gagne C, Gaudet D, East C, Donovan JM, Chin W, Tribble DL, McGowan M. Apolipoprotein B synthesis inhibition with mipomersen in heterozygous familial hypercholesterolemia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess efficacy and safety as add-on therapy in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2012; 126: 2283-2292.
52. Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, Kolan-

sky DM, Wolfe ML, Sarkis A, Millar JS, Ike-waki K, Siegelman ES, Gregg RE, Rader DJ. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2007; 356: 148-156.

53. Cannon CP, Shah S, Dansky HM, Davidson

M, Brinton EA, Gotto AM, Stepanavage M, Liu SX, Gibbons P, Ashraf TB, Zafarino J, Mitchel Y, Barter P. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2406-2415.



*Comitato di scrittura per ANMCO, SIMG e SISA*

Maurizio Averna, Ovidio Brignoli, Marco Bucci,  
Sebastiano Calandra, Renato Fellin, Alessandro Filippi,  
Aurelio Sessa, Massimo Ugucioni

