

COME VA CURATA L'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE?

A. Zambon

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova.

L'ipercolesterolemia familiare o FH (Familial Hypercholesterolemia) è una frequente causa genetica di malattia coronarica precoce, infarto del miocardio e angina pectoris, a causa dell'esposizione per tutta la durata della vita ad elevati livelli di colesterolo LDL¹. In assenza di terapia, i pazienti con FH eterozigote evidenziano livelli di colesterolo di 300-580 mg/dl (8-15 mmol/L) e sviluppano malattia coronarica in genere prima dei 55 anni se uomini e dei 60 anni se donne, mentre gli omozigoti con livelli di colesterolo di 450-1160 mg/dl (12-30 mmol/L) sviluppano malattia coronarica in età giovanile e, se non vengono sottoposti a terapia, muoiono entro i primi vent'anni di vita. 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 1/1.000.000¹.

Il riconoscimento e la diagnosi precoce della malattia e l'inizio precoce di un'appropriata terapia ipocolesterolemizzante, in particolare negli individui eterozigoti, riduce drasticamente il loro rischio di infarto miocardico avvicinandolo a quello della popolazione generale².

L'ipercolesterolemia familiare: misconosciuta e sotto-diagnosticata

L'ipercolesterolemia familiare non viene identificata con una codifica indipendente dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. La diagnosi clinica si è recentemente avvalsa dei criteri ampiamente validati del Dutch Lipid Clinic Network (DLCN; tab. I), applicabili anche in ambulatori di medicina generale, che non richiedono necessariamente indagini genetiche al fine di convalidare la presenza di ipercolesterolemia familiare^{3,4}.

Tra circa 200 Paesi/aree geografiche in tutto il mondo, è disponibile una stima affidabile del numero di persone con diagnosi di FH solo in 23 Paesi. Considerando una prevalenza teorica stimata della FH eterozigote nella popo-

Tabella I - Ipercolesterolemia familiare eterozigote. Criteri per la diagnosi del Dutch Lipid Clinic Network.

	<i>Punti</i>
<i>Storia familiare</i>	
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
<i>Storia clinica</i>	
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
<i>Esame fisico</i>	
a) Xantoma tendineo	6
b) Arco corneale in un soggetto <45 anni	4
<i>Risultati biochimici (colesterolo LDL)</i>	
a) >8.5 mmol/L (>325 mg/dl)	8
b) 6.5-8.4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
c) 5.0-6.4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
d) 4.0-4.9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
<i>Analisi del DNA</i>	
a) Mutazioni causative note nei geni	8

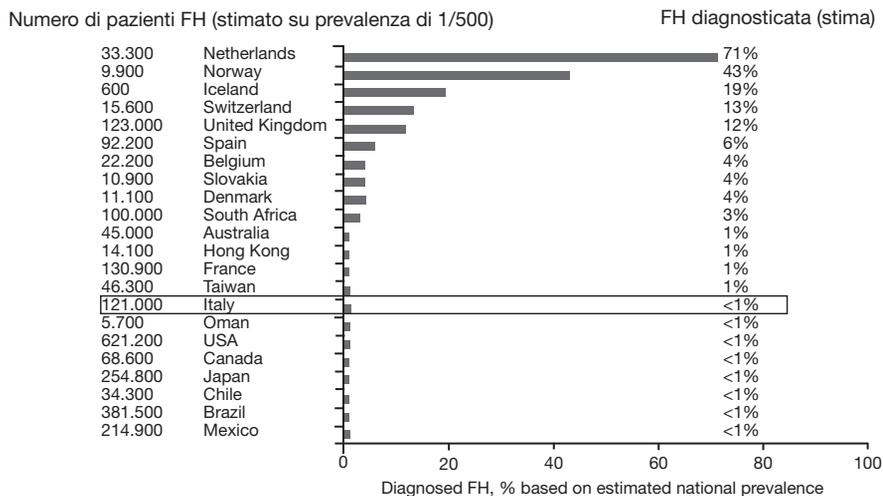
Diagnosi certa con un punteggio >8 punti. Diagnosi probabile con un punteggio tra 6 e 8 punti. Diagnosi possibile con un punteggio tra 3 e 5 punti. Diagnosi improbabile con un punteggio tra 0 e 2 punti.

Averna M. et al. Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2013; 2:37-63

Nordestgaard BG et al. Eur Heart J August 15, 2013 doi: 10.1093/eurheartj/eh273

lazione di 1/500, 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 (fig. 1). Le 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. Tuttavia, dati recenti mettono in dubbio che la prevalenza di FH sia 1/500, dal momento che tale dato non è stato ottenuto da studi in campioni non selezionati di popolazione generale.

Basandosi sui criteri del DLCN, illustrati nella figura 1, e utilizzando la popolazione del Copenhagen General Population Study⁵, un campione non selezionato della popolazione generale europea che comprende 69.016 casi, i colleghi hanno valutato che la prevalenza reale di classificati con FH certa o FH probabile (criteri DLCN con punteggio >5 punti) era pari a 0.73% (1/200). 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, in Europa tra 1.8 e 4.5 milioni di persone ed in Italia tra 121.000 e 300.000. Nel loro insieme, questi dati suggeriscono che la FH è di gran lunga sotto-diagnosticata nella maggior parte dei Paesi.



Patient diagnosed as FH in different countries expressed as percentage of individuals predicted to have FH based upon a disease prevalence of 1/500 of the general population.

Nordestgaard BG et al. Eur Heart J August 15, 2013 doi: 10.1093/eurheartj/eh2273

Fig. 1. Ipercolesterolemia familiare, patologia sotto-diagnosticata.

A tutt'oggi non sono stati riportati dati sul rischio di malattia coronarica né sulla frequenza del trattamento con statine nella FH diagnosticata in un ampio campione della popolazione generale. Ancora una volta è stato utilizzato il Copenhagen General Population Study ⁵: la prevalenza di CHD tra i partecipanti con FH certa/probabile era del 33% e solo il 48% dei soggetti con FH riceveva statine. Il dato eclatante consiste nell'aumento rimarchevole del rischio di malattia coronarica nei soggetti con FH certa o probabile secondo i criteri del DLCN e che non ricevevano terapia con statina: ben 13 volte il rischio dei soggetti senza ipercolesterolemia familiare (fig. 2), confermando dati già presenti in studi di coorte. Lo stesso studio ha altresì messo in luce come le dosi di statine utilizzate 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.

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.

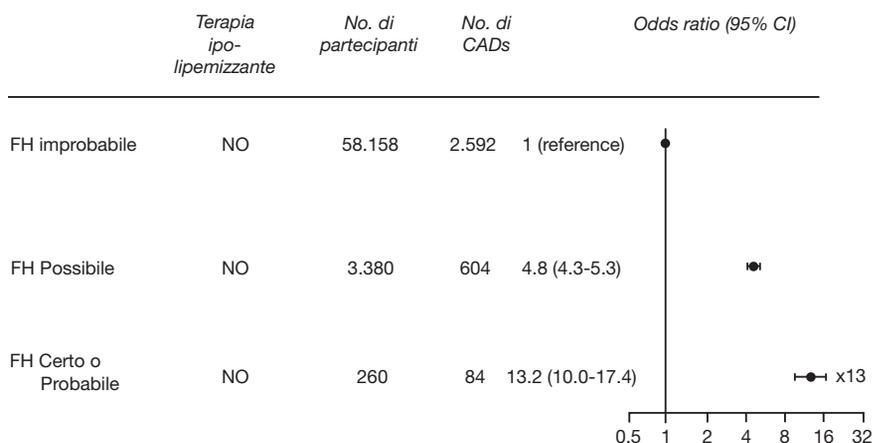
Trattamento dell'ipercolesterolemia familiare

Target di colesterolo LDL

In accordo con quanto suggerito dalle linee guida della European Atherosclerosis Society e della European Society of Cardiology - EAS/ESC, si raccomandano i seguenti target di colesterolemia LDL nei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare:

- 1) bambini: <135 mg/dl (<3.5 mmol/L);
- 2) adulti: <100 mg/dl (2.5 mmol/L);
- 3) adulti con malattia cardiovascolare o diabete: <70 mg/dl (1.8 mmol/L).

Il colesterolo LDL è l'obiettivo primario del trattamento e la riduzione della mortalità cardiovascolare è proporzionale all'entità della riduzione delle LDL con una riduzione del 22% della mortalità cardiovascolare e del 12% della mortalità totale per ogni 1 mmol/L, circa 39 mg/dl, di riduzione della colesterolemia LDL. 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 (fig. 2).



CAD: Eventi coronarici fatali e non fatali
DLCN: Dutch Lipid Clinic Network

Benn M et al. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97:3956-64

Fig. 2. Rischio di CAD in funzione dei criteri diagnostici di FH del DLCN in individui non in trattamento con statine nella popolazione generale.

Terapia ipolipemizzante

I soggetti con ipercolesterolemia familiare e le loro famiglie devono ricevere le appropriate raccomandazioni di correzione dello stile di vita ⁶, 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. 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. 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 la seguente:

Bambini <14 anni:

- statine
- ezetimibe
- resine sequestranti gli acidi biliari
- terapia di combinazione di più ipocolesterolemizzanti
- LDL Aferesi negli FH omozigoti.

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

Adulti e bambini >14 anni:

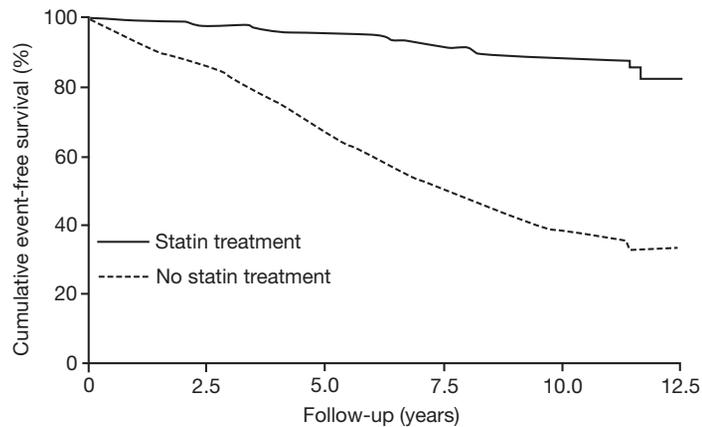
- statine ad elevata efficacia al dosaggio massimale
- ezetimibe
- resine sequestranti gli acidi biliari
- LDL Aferesi negli omozigoti e negli eterozigoti con malattia cardiovascolare e resistenti alla terapia orale ipolipemizzante.

La terapia appropriata per pazienti con dislipidemia familiare può essere atorvastatina 40 o 80 mg oppure rosuvastatina 20 o 40 mg. Simvastatina ad 80 mg non è consigliata per l'elevato rischio di sviluppare miosite e rabdomioli. Si raccomanda di iniziare la terapia subito con la dose massimale delle statine ad elevata efficacia perché:

- <1/20 dei pazienti con FH raggiunge i livelli target di colesterolo LDL;
- la maggior parte dei pazienti con FH necessita di una riduzione del colesterolo LDL di più del 50%;
- la maggior parte dei pazienti con FH riceve dosi di statine inadeguate a raggiungere i valori target di LDL colesterolo;
- la maggior parte dei medici non titola il dosaggio di statina nonostante la correzione subottimale di colesterolo LDL.

La valutazione clinica di efficacia e sicurezza è consigliabile dopo 4-6 settimane dall'inizio del trattamento. Le statine sono farmaci di prima scelta a causa delle numerose e consistenti evidenze di riduzione statine-mediata degli eventi cardiovascolari maggiori⁷. L'introduzione delle statine ha anche ridotto gli eventi coronarici in soggetti con FH⁸, tanto che il trattamento prima dell'insorgenza di CHD porta ad una sopravvivenza libera da CHD simile a quella della popolazione generale (fig. 3).

Nonostante l'utilizzo delle più alte dosi di statine ad alta efficacia, molti soggetti con FH non raggiungeranno i livelli obiettivo di LDL con la sola monoterapia. In questa situazione è raccomandata la co-somministrazione di un inibitore di assorbimento del colesterolo, come ezetimibe. Questa combinazione di farmaci riduce il colesterolo LDL del 60-70%. Per i soggetti a rischio molto elevato con CHD nota o diabete di tipo 2 e con colesterolo LDL al di sopra di 1.8 mmol/L (70 mg/dl), è consigliata l'aggiunta di una resina sequestrante gli acidi biliari (colestiramina, colestipolo o colesvelam) quando si rende necessario un terzo farmaco. Negli individui FH con elevati trigliceridi e/o basso colesterolo HDL, o con livelli di trigliceridi superiori 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). Soggetti con FH che presentano intolleranza alle statine richiedono una particolare attenzione per garantire che



In FH il rischio assoluto di primo evento coronarico era di 11/1000 persone per anno nei pazienti trattati con statina e di 119/1000 persone/anno nei non trattati.

Dopo aggiustamento per anno di nascita e sesso, i pazienti trattati con statina hanno una riduzione del rischio coronarico del 76% rispetto ai non trattati.

Fig. 3. 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).

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.

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-afèresi. L'afèresi settimanale o bi-settimanale riduce il colesterolo LDL del 50-70% e ha benefici clinici in soggetti con FH grave⁹. Le soglie per l'inizio della procedura di afèresi 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).

Nuovi approcci terapeutici

La terapia con statine è spesso inadeguata per raggiungere questo obiettivo, 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 sviluppo¹⁰, 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 con-

tro PCSK9, che riducono il colesterolo LDL fino al 60-70% e Lp(a) fino al 20% in soggetti eterozigoti FH trattati con statine ¹⁰. La maggior parte dei recettori LDL viene riutilizzata (re-cycling) e la proproteina convertasi subtilisin/kexin tipo 9 (PCSK9), complessata al recettore LDL, ne impedisce il riciclo intracellulare, favorendone la degradazione e riducendo così il numero di recettori presenti sulla membrana cellulare. Il blocco con un anticorpo monoclonale di PCSK9 favorisce il riciclo dei recettori per le LDL sulla superficie della membrana cellulare ove risultano più numerosi, favorendo l'uptake delle LDL dal circolo e la riduzione dei loro livelli plasmatici.

Un secondo approccio consiste nell'impiego dell'oligonucleotide anti-senso mipomersen, che agisce riducendo la produzione epatica di apolipoproteina B attraverso la degradazione del suo mRNA, con conseguente riduzione dell'assemblaggio e della produzione di tutte le lipoproteine aterogene. Nei soggetti FH eterozigoti con CHD in terapia con la massima dose tollerata di statine, mipomersen ha ridotto il colesterolo LDL del 28%, la Lp(a) del 21% e apoB del 26%. Gli effetti indesiderati sono frequenti ed includono reazioni al sito di iniezione e sintomi simil-influenzali ¹⁰.

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 ¹⁰.

Infine, gli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (CETP) (anacetrapib e evacetrapib) riducono l'eteroscambio e/o il trasferimento degli esteri del colesterolo dalle HDL alle VLDL ed alle LDL 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% ¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

- 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) Verschuren WJ, Oosterveer DM, Yazdanbakhsh M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Wittman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long-term cohort study. *BMJ* 2008; 337:a2423
- 3) Aversa M, Brignoli O, Bucci M, Calandra S et al. Consensus - Linee Guida Cliniche per la Prevenzione della Cardiopatia Ischemica nella Ipercolesterolemia Familiare: una Patologia Sotto-diagnosticata e Sotto-trattata. *Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi* 2013; 2:36-63
- 4) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* August 15, 2013; doi:10.1093/eurheartj/ehs273

- 5) *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: 3956-64
- 6) *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
- 7) *Reiner Z, Catapano AL, De BG, Graham I, Taskinen MR, et al.* 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.
- 8) *Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, et al.* Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long-term cohort study. *BMJ* 2008; 337:a2423
- 9) *Thompson GR.* Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2008; 198: 247-255
- 10) *Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, and O'Connor AM.* Clinical update Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013; 34:962-971