



ÖSTERREICHISCHES
AKADEMISCHES
INSTITUT FÜR
ERNÄHRUNGSMEDIZIN



Multidisciplinary International
Group for Hemapheresis Therapy
and Metabolic Disturbances Contrast

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (IF)

**UN'INSIDIOSA E
PERICOLOSA MALATTIA**

Kurt Widhalm, Norbert Hasenöhrl

Traduzione italiana: Antonella Mariano, Claudia Stefanutti

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (IF)

UN'INSIDIOSA E PERICOLOSA MALATTIA

Introduzione

Una storia purtroppo tipica:

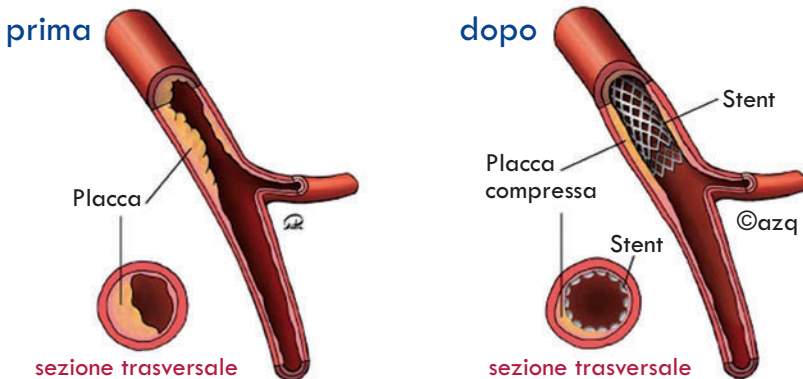
Un giovane uomo di 33 anni, sano a giudicare dall'aspetto, è colpito improvvisamente ed inaspettatamente da una grave infarto miocardico e viene immediatamente ricoverato in un reparto di cardiologia.

Storia tipica?

Non per la popolazione generale, ma molto probabile nell'ipercolesterolemia familiare (IF), una malattia insidiosa di cui parleremo in seguito.

In primis, la storia del suddetto paziente: Si sottopone subito a un cateterismo cardiaco (oggi può essere sia un approccio diagnostico che terapeutico, contestuale all'evento). I medici rilevano una occlusione quasi completa di uno dei vasi coronarici (arterie coronariche). Viene posizionato uno *stent* – ovvero una specie di griglia, tramite cui il vaso viene tenuto aperto dall'interno. Il paziente supera bene l'intervento, è di nuovo ampiamente in buona salute ed in grado di lavorare. Dalla raccolta dell'anamnesi familiare – ogni paziente viene intervistato non solo sulla malattia di cui soffre,

Fig. 1: aterogenesi e rivascolarizzazione delle arterie coronarie.



Depositi di placca riducono il flusso sanguigno

Lo stent restituisce l'afflusso di sangue alla normalità

bensi anche su quelle dei parenti più stretti – dalla storia riferita si evince che diversi suoi parenti tra 40 e 55 anni hanno avuto un infarto del miocardio. Alcuni sono anche poi morti.

Le analisi del sangue del paziente mostrano un valore di colesterolo totale di 400 mg/dL (dovrebbe essere inferiore a 200 mg/dL) ed un valore di colesterolo LDL di 300 mg/dL (dovrebbe essere inferiore a 130 mg/dL).

Questa storia è tipica di un paziente con IF.

Queste apposizioni lipidiche – *fatty streaks* – possono essere già presenti in bambini con IF e possono essere rilevate tramite ecografia carotidea (spessore medio-intimale, IMT).

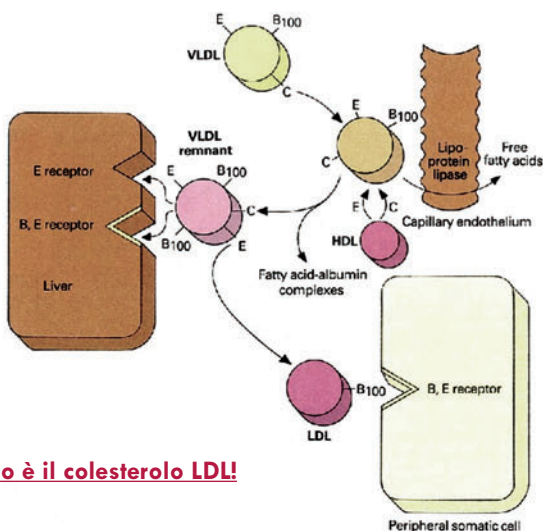
| Che cos'è il colesterolo, perché è dannoso?

Il colesterolo è un elemento fondamentale da cui il corpo sintetizza diversi ormoni (es. gli ormoni sessuali, testosterone ed estrogeni).

Il colesterolo di per sé non è dannoso. La maggior parte del colesterolo si forma proprio nel fegato; una parte più piccola è assunta dall'alimentazione.

Spesso si parla di colesterolo “buono” e “cattivo”. Verrà spiegato qui più nel dettaglio. Di fatto esiste un solo colesterolo, non diversi. La differenza sta nelle cosiddette proteine di trasporto. Sono le proteine con il cui aiuto il colesterolo può essere trasportato nel sangue. A seconda di quale di queste proteine di trasporto si tratti, si formano diverse frazioni di colesterolo, che vengono definite in base alla loro densità come colesterolo LDL e colesterolo HDL. LDL sta per “Low-Density Lipoprotein”, HDL per “High-Density Lipoprotein”. Il colesterolo LDL è il vero fattore di rischio – espresso in modo molto semplificato – che porta il colesterolo ai vasi, mentre il colesterolo HDL praticamente provvede al trasporto di ritorno del colesterolo al fegato e quindi rappresenta il cosiddetto “colesterolo buono”.

Fig. 2: apporto di grassi dalla dieta verso il fegato.



Importante: il vero fattore di rischio è il colesterolo LDL!

All'interno della parete dei vasi (endotelio) avviene il vero processo patologico, cioè la formazione di una placca, inizialmente ad alto contenuto di grasso e più tardi anche in parte calcificata e permeata da depositi di tessuto connettivo e di placche aterosclerotiche già evolute. Queste placche sono alla base delle complicanze ischemiche denominate malattie "cardiovascolari" e "cerebrovascolari".

Se una di queste placche si rompe, allora il suo contenuto – che è ricco di colesterolo – entra in contatto diretto con il sangue. In questo modo si genera un segnale per la formazione di un coagulo di sangue, detto trombo. A seconda di dove questo si trovi, possono verificarsi un infarto, un ictus o un disturbo circolatorio acuto di tipo ischemico in una gamba/piede. L'aumento dei livelli di colesterolo LDL nel sangue promuove questo processo.

Fig. 3: aterogenesi ed aterosclerosi.

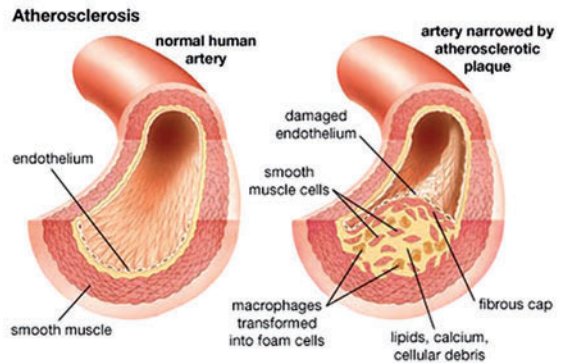
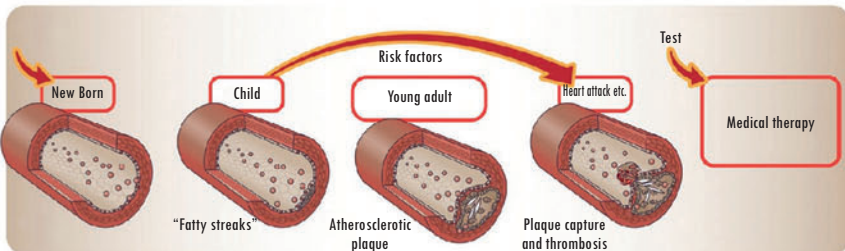
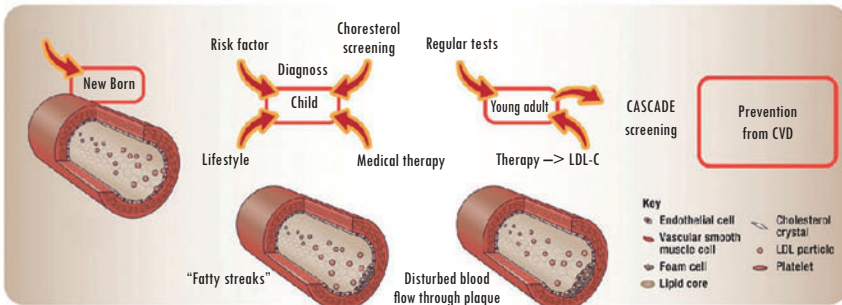


Fig. 4: adattata da: Eur Heart J. (2015) 36, 2425-2437.

A Uno sviluppo precoce di aterosclerosi (in assenza di terapia) in una persona con IF.



B Intervento di rivascularizzazione in paziente con ipercolesterolemia familiare IF.



Che aspetto abbia un processo aterosclerotico nella sua evoluzione è illustrato nelle Figg. 1 e 3. Nella parte superiore si può vedere un'arteria di un paziente affetto da IF, in cui già dall'infanzia si creano "depositi di grasso" che successivamente possono condurre ad una placca e ad una trombosi. La conseguenza è, per esempio, la chiusura di un vaso cardiaco (a. coronaria) che può portare ad un infarto acuto del miocardio. Nella parte inferiore si può vedere l'arteria di un paziente affetto da IF in trattamento. È proprio qui che lo sviluppo della malattia aterosclerotica può essere in gran parte prevenuto.

Frequenza dell'ipercolesterolemia familiare (IF)

Mentre nella maggior parte delle persone che combattono contro elevati livelli di colesterolo, questo diventa un problema solo in età avanzata, è diverso per chi è affetto da IF. La prevalenza è di circa 1:200, cioè una ogni 200 persone è colpita da questa malattia.

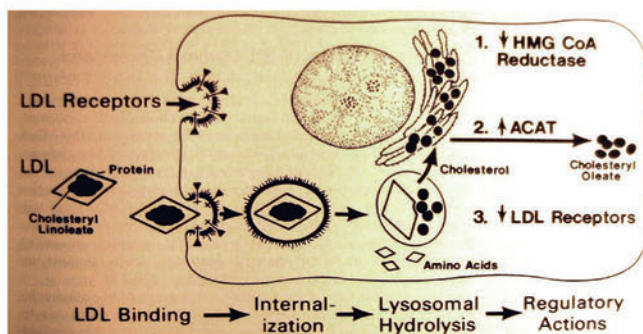
L'IF ha infatti alla base una mutazione genetica. Si tratta quindi di una malattia ereditaria. A causa di un difetto genetico, i cosiddetti recettori LDL (chiave-serratura) nel fegato funzionano solo in parte:

Innanzitutto, è necessario distinguere due forme.

Se la malattia è ereditata da un genitore ("eterozigote"), il rischio di infarto miocardico tra 40 e 60 anni è alto.

Se la malattia è invece ereditata da entrambi i genitori ("omozigote"), evolve in maniera particolarmente difficile e grave. Le persone colpite muoiono di solito per infarto del miocardio già durante l'infanzia. Questa forma è molto rara, la frequenza è di circa 1:500.000 (non ci sono numeri precisi fino ad oggi).

Fig. 5: metabolismo del recettore LDL.



Importante: Il colesterolo LDL >130 mg/dL è sospetto in bambini e giovani adulti.

Fig. 6: metabolismo del recettore LDL.

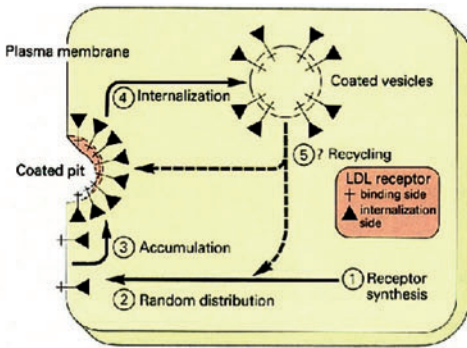
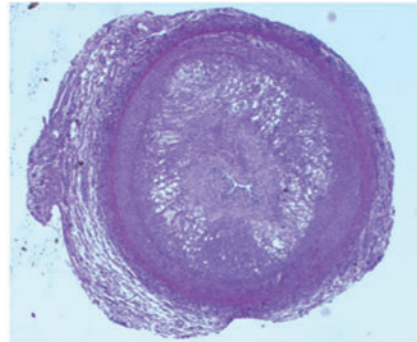


Fig. 7: vaso coronarico quasi occluso all'età di 4,5 anni. Ragazzo omozigote IF, che è morto per un attacco cardiaco acuto.



K. Widhalm et al, Journal Pediatrics 2010 Luglio 24.

Nel complesso si può concludere che in Europa vivono circa 4,5 milioni di persone con la IF (per la maggior parte eterozigoti). Di questi, tra il 20% e il 25% sono bambini e giovani adulti. Circa ogni minuto nasce nel mondo un bambino con IF.

Come funziona la IF e cosa è il recettore LDL?

Poiché le nostre cellule hanno bisogno del colesterolo, hanno un dispositivo che le aiuta a catturare in qualche modo il colesterolo legato alle proteine nel sangue.

Nel caso del colesterolo LDL, esso agisce sul cosiddetto recettore LDL, una struttura proteica che si trova all'esterno della membrana cellulare di diverse cellule del nostro corpo. Secondo il principio chiave-serratura, esse possono agganciare ogni proteina che è legata al colesterolo LDL. Questo entra quindi all'interno della cellula e può essere lì utilizzato.

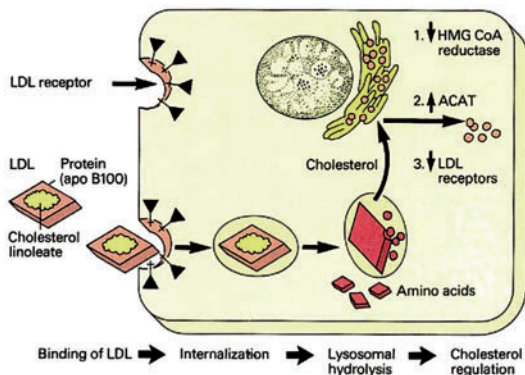
I pazienti con IF hanno un difetto genetico che colpisce proprio questo recettore LDL. Perciò solo pochi recettori LDL funzionanti possono formarsi sulla superficie delle cellule del loro corpo (molto importanti sono i recettori LDL posizionati sulle cellule epatiche). Una parte dei recettori LDL è difettosa ed il loro numero complessivo è troppo basso. Questo ha come conseguenza che dal sangue entra nelle cellule una quantità molto esigua di colesterolo LDL, pertanto il colesterolo LDL si accumula nel sangue. Ciò conduce ad una forte accelerazione della formazione di placche aterosclerotiche (vedi Fig. 1) e quindi ad un più precoce esordio di malattie cardio- e cerebrovascolari, come infarto del miocardio ed ictus.

L'elevato livello di colesterolo LDL nel sangue è associato al rischio di tali malattie, perciò quanto più è alto, tanto più precocemente si verifica un evento potenzialmente letale.

Dovrebbe essere aggiunto che non esiste solo una possibile mutazione del gene del recettore LDL, ma diverse a carico di altre proteine che partecipano al processo di legame e di smaltimento del colesterolo LDL. Anche i geni per l'apolipoproteina B (questa è la parte proteica del colesterolo LDL) o per il PCSK9 possono dunque essere alterati. Ed almeno nel 30% delle persone affette da IF, non si è stati in grado, fino ad oggi, di rilevare alcuna mutazione genetica – il che non significa che non esistano.

Il PCSK9 o Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 o proproteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 è un enzima codificato, nell'uomo, dal gene PCSK9 sul cromosoma 1. Esso regola la degradazione del recettore LDL (low-density lipoprotein: lipoproteine a bassa densità) per il colesterolo.

Fig. 8: il metabolismo del recettore LDL e del colesterolo cellulare.



Come si diagnostica la ipercolesterolemia familiare?

Il motivo per cui la IF è spesso diagnosticata troppo tardi e troppo raramente è semplicemente perché i pazienti affetti all'inizio non mostrano sintomi.

Anche con un esame clinico, come quello che il medico generale o il pediatra possono eseguire, non viene rilevato nessun cambiamento o sintomo.

Ci sono 3 metodi con cui si può sospettare precocemente una IF:

Colesterolo LDL > 190 mg/dL; bambini sotto i 16 anni:
colesterolo LDL di circa 110-130 mg/dL;



Anamnesi familiare positiva per:
malattia cardiovascolare precoce in famiglia (come infarto miocardico, ictus)
oppure parenti di primo grado con colesterolo LDL > 190mg/dL;

Diagnosi clinica di IF

L'anamnesi familiare suggerisce un sospetto di IF se più parenti stretti sono morti o hanno avuto un attacco cardiaco insolitamente precoce (tra i 40 e i 65 anni, negli IF omozigoti considerevolmente prima).

In laboratorio, un semplice esame del sangue può dimostrare i livelli elevati di colesterolo e colesterolo LDL. Non ci sono tuttavia chiari valori limite al di sotto dei quali una IF può essere chiaramente esclusa. Ma non esiste neanche un valore esatto di colesterolo al di sopra del quale una IF può essere diagnosticata con certezza. Anzi, si tratta di un'area grigia. Alti livelli di colesterolo possono essere provocati anche da altri cambiamenti non correlati ad IF (cioè da un cosiddetto difetto poligenico).

Negli adulti, i livelli di colesterolo totale superiori a 240 mg/dL ed i valori di colesterolo LDL superiori a 150 mg/dL sono considerati sospetti.

Per i bambini, i livelli di colesterolo superiori a 200 mg/dL ed i valori di colesterolo LDL superiori a 130 mg/dL sono considerati sospetti.

Se il sospetto di IF è stato dimostrato tramite un esame di laboratorio, possono essere eseguiti esami genetici che spesso (ma non sempre) rivelano una mutazione corrispondente. Se una tale mutazione viene trovata, anche altri parenti stretti possono essere esaminati per la presenza di questa mutazione e, se necessario, diagnosticati come portatori di IF e trattati precocemente. Molte delle persone affette non sapevano nulla della malattia.

Importante: un test genetico positivo può provare una IF, un test negativo però non la esclude.

Oggi il progresso della scienza sta rendendo possibile dedurre la gravità della IF da alcune mutazioni geniche. Quindi ci sono mutazioni in cui sono attesi cambiamenti più lievi (infarti tardivi) e altre in cui i cambiamenti vascolari hanno un decorso più grave (infarti precoci). Ciò renderà possibile in futuro un migliore trattamento individuale.

Tramite ecografia vascolare e cateterismo arterioso si possono rilevare i cambiamenti vascolari e spesso anche trattarli in modo mirato e personalizzato. Un metodo per diagnosticare cambiamenti molto precoci nei vasi è la misurazione del cosiddetto spessore medio-intimale (IMT). Intima e media sono gli strati più interni e intermedi dei vasi, il cui ispessimento indica cambiamenti patologici, molto prima che questi conducano ai sintomi.

Uno *screening* generale (cioè uno studio dell'intera popolazione di una certa età, in particolare bambini tra 6 e 10 anni) per la IF sarebbe un buon modo per poter trovare e curare precocemente le persone affette. Questo potrebbe ad esempio essere fatto nell'ambito di esami medici condotti nelle scuole. Lo *screening* è importante per 2 motivi:

1. perché può prevenire morti e gravi malattie in persone relativamente giovani;
2. perché un trattamento adeguato impedisce la progressione della formazione di placche aterosclerotiche e questi cambiamenti possono in parte perfino essere annullati.

Naturalmente uno *screening* costa, ma potrebbe far risparmiare anche denaro (e molta sofferenza). Alcuni studi hanno dimostrato che uno *screening* per la IF sarebbe “economicamente efficace”, cioè un tale provvedimento appare anche ragionevole e giustificabile da un punto di vista economico.

Un'altra possibilità è lo *screening* a cascata. Dopo la rilevazione della ipercolesterolemia in un paziente, tutti i parenti di primo e secondo grado vengono esortati ad essere esaminati per tale patologia. Così, i pazienti affetti, che non sanno ancora nulla riguardo la loro malattia, possono essere identificati e poi sottoposti a trattamento.

Breve storia della IF

Già nel 1889 i medici dell'ospedale universitario di Würzburg pubblicarono una relazione su una bambina di undici anni con una grave IF. Aveva depositi di grasso (“ateromi”) nel cuore e restringimenti dell'arteria principale (aorta) e di entrambe le arterie del collo (carotidi). La ragazza morì per un infarto del miocardio all'età di undici anni e mezzo.

Nel **1914** furono descritti xantomi sulle dita e sul gomito di una donna di 27 anni. Aveva un livello di colesterolo pari a 580 mg/dL.

Nel **1937** il medico norvegese Prof. Carl Müller descrisse 14 famiglie che mostravano aumenti di colesterolo, alterazioni vascolari ed infarti del miocardio. Müller coniò il termine “ipercolesterolemia familiare”.

Per la scoperta dei recettori LDL nel fegato, due scienziati americani (Goldstein e Brown) ricevettero nel **1985** il premio Nobel per la medicina.

Trattamento della IF

1. Cambiamenti dello stile di vita

Il pilastro fondamentale di qualsiasi trattamento – e non solo della IF – sta nel cambiamento dello stile di vita. I capisaldi sono una sana alimentazione e una regolare attività fisica. L'obesità dovrebbe essere evitata o ridotta.

La maggior parte dei portatori di IF sono però normopeso. La quota di lipidi dovrebbe essere limitata a circa il 30% dell'energia apportata. Questo non è facile da calcolare, significa che dovrebbero essere ridotti tutti i cibi grassi e gli alimenti grassi. Inoltre, si dovrebbero sostituire i grassi saturi (preferibilmente animali) con acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi (per esempio olio di semi di colza, olio di oliva). Con ciò è possibile una riduzione della concentrazione di colesterolo totale in un ordine di grandezza che va dal 10% al 15%.

Una ulteriore riduzione di circa il 10%, tanto nei livelli del colesterolo LDL, quanto nel valore di colesterolo totale, può essere ottenuta tramite la sostituzione di proteine animali (carne) con proteine vegetali (per esempio, soia).

Ci sono numerosi studi che dimostrano i benefici degli acidi grassi omega-3 (olio di pesce). Per quanto riguarda la quota di carboidrati dell'alimentazione, si dovrebbero

ridurre zucchero e cibi zuccherati (per esempio, bevande analcoliche) così come pane bianco e riso sgusciato ed invece utilizzare prodotti integrali (pane, pasta, riso).

Certo, il solo cambiamento dello stile di vita in molti casi non è sufficiente, soprattutto nel lungo periodo. Ma, da un lato, uno stile di vita sano non è solo vantaggioso per l'IF, bensì più in generale aumenta il benessere e l'aspettativa di vita per tutti. E d'altra parte, in molti casi, soprattutto nei bambini e negli adolescenti con IF, adottando correzioni sullo stile di vita, si può posticipare un trattamento farmacologico.

2. Trattamento farmacologico

Attualmente le statine sono la terapia farmacologica *standard* per la IF, impiegate anche nei bambini dai 6 agli 8 anni. Le statine agiscono tramite l'inibizione della produzione di colesterolo nel fegato. Ci sono sufficienti dati che mostrano che questa terapia è efficace e può prevenire o almeno ritardare l'insorgenza di modificazioni vascolari.

Se ciò da solo non è sufficiente o se le statine non sono tollerate, si possono utilizzare inibitori intestinali dell'assorbimento del colesterolo (resine, ezetimibe).

Gli effetti collaterali delle statine (come debolezza muscolare, crampi, ecc) si presentano molto raramente nell'infanzia e nell'adolescenza. Non sono stati trovati effetti sulla crescita, così come sullo sviluppo ormonale e sessuale.

I cosiddetti inibitori PCSK9, nuovi farmaci che riducono molto il colesterolo LDL, che devono essere iniettati ogni 2 settimane, non sono attualmente approvati per bambini ed adolescenti. Ciò in futuro potrebbe certamente cambiare. Su questa possibilità si attendono i risultati di studi clinici multinazionali condotti in pazienti in età infantile.

Se un farmaco non permette di raggiungere una sufficiente riduzione di LDL, possono essere utilizzati combinazioni di più farmaci.

3. Aferesi lipoproteica (già LDL-aferesi)

Nei casi gravi di IF eterozigote, ma soprattutto nella IF omozigote, la terapia più importante e più efficace ad oggi disponibile, è l'aferesi lipoproteica. In questa procedura il sangue viene prelevato dal sistema circolatorio del paziente e nuovamente reinfuso. Il sangue, prelevato e reso incoagulabile attraverso speciali composti, viene perfuso in un dispositivo medico (filtro) ed il colesterolo LDL viene sottratto. Questo trattamento deve essere fatto ogni 1 o 2 settimane. Tale tecnica terapeutica extracorporea, può arrestare la progressione dell'aterosclerosi, nonostante i valori molto alti di colesterolo-LDL. D'altra parte, alcuni studi hanno mostrato che l'uso di nuovi farmaci come gli inibitori di PCSK9 e la Lomitapide (negli adulti) può prolungare l'intervallo tra le sessioni di aferesi o, in alcuni casi, anche rendere l'aferesi lipoproteica non necessaria.

L'aspettativa di vita dei pazienti con IF omozigote, che prima era di 17 anni, è stata sensibilmente aumentata grazie all' aferesi di ben oltre 30 anni (soprattutto se associata ad ulteriori combinazioni farmacologiche). Nel 2001 Stefanutti ha per la prima volta sottoposto ad aferesi lipoproteica una bambina di 3,5 anni omozigote con IF. Da allora si è diffusa a livello internazionale questa terapia anche nei bambini omozigoti per la IF.

Riepilogo

- La IF è una malattia genetica ben descritta ed abbastanza comune, in cui il colesterolo LDL ed il colesterolo totale sono sensibilmente aumentati;
- La malattia porta a modificazioni vascolari precoci e in seguito a infarti del miocardio ed altre complicazioni vascolari già nei giovani adulti;
- La diagnosi di IF (anamnesi familiare, determinazione del colesterolo, esami ecografici ed esami genetici) può e deve essere fatta tempestivamente;
- Uno *screening* dei lipidi plasmatici tra i 6 e i 10 anni sarebbe utile e costo-efficace in termini di prevenzione cardiovascolare;
- Esistono sufficienti prove del fatto che le prime modificazioni aterosclerotiche nella IF si verificano già nell'infanzia e nell'adolescenza e che un trattamento precoce può ritardare lo sviluppo di questi cambiamenti vascolari peggiorativi;
- Il fatto che vengano diagnosticati e trattati così pochi pazienti, ha diverse cause:
 - non ci sono segni clinici, né sintomi ascrivibili alla IF nei bambini e negli adolescenti;
 - anche tra i medici e le persone colpite vige poca consapevolezza di questa malattia e del rischio di infarti precoci e modificazioni vascolari;
 - anche la consapevolezza che le famiglie con una storia di infarto precoce dovrebbero essere esaminate e sottoposte a terapia, è ancora troppo bassa;
 - ci sono ancora troppe ansie e paure per il trattamento medico di bambini e adolescenti che non mostrano alcun sintomo (ovvero asintomatici);
- Tuttavia, è un dato di fatto che un trattamento precoce della IF può prevenire con maggiore probabilità l'insorgenza di eventi vascolari, incluso l'infarto miocardico.

Per approfondimenti vai sui siti:

Mighty Medic

www.mighty-medic.org

A.N.I.F. - Associazione Nazionale Ipercolesterolemia Familiare

www.associazioneanif.it



ÖSTERREICHISCHES
AKADEMISCHES
INSTITUT FÜR
ERNÄHRUNGSMEDIZIN

Bibliografia:

- Widhalm Ketal: J. Pediatr (2011) 158:167
Miniocci J. et al: J. Pediatr (2017) 1836, 100
Kusters D.M. et al: Arch Dis Child. (2012) 97:272
Knowles J.W. et al: JAMA (2017) 318, 381
Thompson G.R. et al: Eur HEart J. (2017)
Stefanutti C. et al: J. Clinical Lipidology (2017) 11, 858
Negele L. et al: Eur. J. Clin. Nutr. (2017) 1-7
Spinneker A. et al: Eur J. Clin. Nutr. (2012) 66, 727
Khera A.V. et al: J. AM. Coll. Cardiol. (2016) 67:2578
Wiegman A. et al: Eur HEart J. (2015) 36, 2425
Widhalm K.: Atherosclerosis (2017) 257:86-89
Thompson G.R.: Eur HEart J. (2018) 39:1162



Multidisciplinary International
Group for Hemapheresis TherapY
and MEtabolic Disturbances Contrast