

## INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELLE DISLIPIDEMIE PRIMITIVE

Le iperlipidemie (o dislipoproteinemie) sono malattie metaboliche dovute a disordini del trasporto dei lipidi plasmatici. Si possono classificare in primitive (prevalentemente genetiche) e secondarie ad altre patologie (ipotiroidismo, diabete, malattie renali, colestasi, gammopatie monoclonali – Tabella 1) o all'uso di farmaci.

L'attività clinica nei confronti del paziente con iperlipidemia ha come obiettivi: i) distinguere le alterazioni primitive del metabolismo lipoproteico da quelle dovute ad altre patologie; ii) classificare le forme primitive entro un quadro corretto che, quando possibile, permetta di identificare il difetto molecolare responsabile (Tabella 2).

Per l'identificazione delle dislipidemie il laboratorio esegue esami di primo e di secondo livello; in casi selezionati è necessaria la tipizzazione genetica.

La diagnostica di primo livello, fondamentale sia per l'inquadramento clinico iniziale sia per il follow-up terapeutico, si basa sull'osservazione dopo 24 ore del siero tenuto a 4°C e sulla misurazione dei parametri lipidici comuni, colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi, e, dove disponibile, lipidogramma elettroforetico.

I dati di primo livello permettono l'identificazione del fenotipo del paziente secondo la classificazione di Fredrickson che riconosce 6 fenotipi: I (chilomicronemia; ipertrigliceridemia marcata), IIa (incremento delle LDL; ipercolesterolemia), IIb (incremento di LDL e VLDL; dislipidemia mista), III (presenza di elevati livelli di IDL; dislipidemia mista severa), IV (incremento delle VLDL; ipertrigliceridemia), V (chilomicronemia ed incremento delle VLDL; ipertrigliceridemia marcata).

La diagnostica di secondo livello è rappresentata dal dosaggio dei livelli circolanti di alcune apolipoproteine (ApoA1, ApoB, ApoCII, ApoCIII) e, in alcuni casi, dal dosaggio di frazioni lipoproteiche specifiche (LDL piccole, dense, LDL ossidate, sottofrazioni delle HDL)

La diagnostica di terzo livello permette l'identificazione di i) difetti molecolari a carico del recettore di ApoB e/o e delle proteine implicate nella captazione delle lipoproteine LDL circolanti; ii) genotipi specifici di apolipoproteine associati a determinate forme morbose (es. genotipo ApoE2/E2 per l'iperlipoproteinemia di tipo III). La combinazione di esami di secondo e terzo livello permette, per ora non in tutti i pazienti, la diagnosi genetica.

Le principali forme di iperlipidemia monogenica sono: i) l'ipercolesterolemia familiare (FH), ii) l'iperlipidemia familiare combinata (FCHL), iii) l'iperlipoproteinemia di tipo III, iv) l'iperchilomicronemia e v) l'ipertrigliceridemia familiare (FHTG). Le forme ai punti i-iii sono sicuramente associate ad aumentato rischio aterogeno.

L'ipercolesterolemia familiare comprende un gruppo di patologie monogeniche caratterizzate da livelli di colesterolo elevati. La diagnosi è certa in presenza

di colesterolo LDL oltre il 90° percentile (>195 mg/dl nell'adulto), evidenza di trasmissione verticale nella famiglie (specie tra i familiari in età pediatrica) e xantomatosi tendinea; la diagnosi è possibile in presenza di colesterolo elevato ed evento coronarico prematuro nel probando o nei parenti di primo grado. Si riconoscono tre forme dominanti dovute al difetto del recettore di ApoB100 (FH-1), alla mutazione di ApoB100 (FH-2) o alla mutazione della proteina PCSK9 con guadagno di funzione (FH-3) ed una forma recessiva FH-4 dovuta alla mutazione della LDLR adaptor protein (LDLRAP1) (FH-4). Inoltre un quadro di ipercolesterolemia marcata e xantomatosi tendinea caratterizza la  $\beta$ -fitosterolemia, malattia autosomica recessiva caratterizzata da incremento di assorbimento degli steroli vegetali a causa della mutazione di una delle proteine di trasporto ABCG5 o ABCG8. La forma FH-1 è la più frequente (prevalenza in eterozigosi: 0,2% nella popolazione europea); le mutazioni (oltre 800, di cui circa 100 identificate in Italia) determinano attività recettoriale del 50% in eterozigosi e nulla in omozigosi o doppia eterozigosi, con ridotto/assente catabolismo recettoriale delle LDL. A seconda del tipo, la mutazione comporta mancata sintesi della proteina recettoriale, mancata maturazione nel Golgi, incapacità a legare le LDL, assenza di internalizzazione del complesso recettore/LDL o mancato riciclo del recettore.

L'iperlipidemia familiare combinata è comune nella popolazione generale; è una condizione ad aumentato rischio aterogeno caratterizzata da incremento della colesterolemia e/o della trigliceridemia in soggetti della stessa famiglia con variabilità intra-individuale e intra-familiare del fenotipo lipidico. Il gene responsabile non è noto; la dislipidemia è probabilmente causata da un'aumentata sintesi o un ridotto catabolismo di ApoB, i cui livelli plasmatici sono aumentati.

L'iperlipoproteinemia di tipo III è caratterizzata da dislipidemia mista con aumento del colesterolo (usualmente oltre 300 mg/dl) e dei trigliceridi (200-800 mg/dL) con rapporto colesterolo/trigliceridi compreso tra 0,3 ed 1,0. Accanto alle lipoproteine usuali, sono presenti nel siero concentrazioni aumentate di remnants dei chilomicroni e delle VLDL e lipoproteine ricche in apoE ( $\beta$ -VLDL). Il difetto molecolare necessario è la presenza del genotipo ApoE2/E2. Possono manifestarsi xantomi tuberosi o tubero-eruttivi ed in genere è presente aterosclerosi precoce.

L'iperchilomicronemia familiare è forma severa di ipertrigliceridemia (>1000 mg/dl) dovuta ad inefficiente idrolisi dei chilomicroni per un deficit della attività della lipasi lipoproteica (eterozigote o omozigote) o dell'apoC-II. E' generalmente riconosciuta in età pediatrica; elementi importanti per la diagnosi sono la presenza di anello cremoso sulla superficie del siero e di chilomicronemia dopo digiuno di 12 ore. L'ipertrigliceridemia familiare è sostenuta da un'aumentata sintesi epatica di VLDL ereditata come carattere autosomico dominante. Il difetto genetico non è

noto; recentemente è stato dimostrato che mutazioni del gene di ApoA<sub>V</sub> possono associarsi ad un fenotipo sovrapponibile a quello dell'ipertrigliceridemia familiare. La trigliceridemia è compresa tra 250 e 800 mg/dl ed è sensibile alla dieta incongrua, all'abuso di bevande alcoliche o alla comparsa di altre malattie metaboliche (es. diabete mellito di tipo 2).

Per la diagnosi delle iperlipidemie sono disponibili gli algoritmi proposti dalla Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA) basati sui dati clinici e sugli esami di primo e secondo livello.

In presenza di colesterolemia LDL > 200 mg/dl e trigliceridemia < 200 mg/dl, dopo esclusione delle forme secondarie, sono fondamentali i dati clinici; la diagnosi è:

- I) ipercolesterolemia familiare con presenza di xantomi tendinei o evidenza di trasmissione verticale (colesterolo totale > 290 mg/dl e/o xantomi e/o evento coronarico prematuro in almeno un parente di primo grado)
- II) iperlipidemia familiare combinata con documentazione di variabilità fenotipica intra-individuale e intra-familiare (50% dei parenti affetti da ipertrigliceridemia o iperlipemia mista) e/o livelli di ApoB > 125 mg/dl e/o malattia vascolare prematura.

In presenza di fenotipi con colesterolemia LDL > 160 mg/dl/trigliceridemia > 200 mg/dl o colesterolemia LDL > 160 mg/dl/trigliceridemia < 200 mg/dl o colesterolemia LDL < 160 mg/dl/trigliceridemia > 200 mg/dl dopo esclusione delle forme secondarie, è opportuno il dosaggio dei livelli di ApoB; la diagnosi probabile è:

iperlipidemia familiare combinata in presenza di variabilità fenotipica intra-individuale e intrafamiliare e/o livelli di ApoB > 125 mg/dl e/o malattia vascolare prematura.

In presenza di colesterolemia totale > 400 mg/dl e trigliceridemia > 400 mg/dl, dopo esclusione delle forme secondarie, è opportuno richiedere il dosaggio di ApoB, il lipidogramma elettroforetico ed il genotipo di ApoE. Le possibilità diagnostiche sono:

- I) iperlipoproteinemia di tipo III in presenza di xantomi tuberosi o tubero-eruttivi, larga banda beta al lipidogramma, ApoE2/E2
- II) iperlipidemia familiare combinata in presenza di variabilità fenotipica intra-individuale e intra-familiare e/o livelli di ApoB > 125 mg/dl e/o malattia vascolare prematura.

In presenza di colesterolemia totale < 200 mg/dl e trigliceridemia > 400, dopo esclusione delle forme secondarie, le diagnosi possibili in base all'osservazione del siero dopo 24 ore a 4 °C e, dove disponibile, al lipidogramma elettroforetico e alla determinazione di ApoCII e LPL, sono:

- I) iperchilomicronemia: siero cremoso con infranatante limpido;
- II) ipertrigliceridemia familiare: siero omogeneamente torbido.

**Tabella 1**

**Esami ematochimici di screening delle iperlipoproteinemie secondarie ad altra patologia.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- glicemia (o, in presenza di diabete mellito noto, HbA1c)</li> <li>- AST, ALT; <math>\gamma</math>GT</li> <li>- bilirubina totale e frazionata;</li> <li>- creatinina,</li> <li>- TSH</li> <li>- Quadro Proteico Elettroforetico</li> <li>- opzionali (in presenza di sospetto clinico): cortisoloria delle 24 ore/test di inibizione con desametasone a bassa dose; - IGF-1, - FSH, LH, testosterone totale / 17 <math>\beta</math> estradiolo,</li> </ul>
---

**Tabella 2**

**Iperlipoproteinemie primitive causate da mutazioni di un singolo gene noto.**

Alterazione Genetica	Difetto genico	Lipoproteine Elevate	Segni clinici	Trasmissione genetica	Incidenza stimata
Deficit di lipasi lipoproteica	LPL (LPL)	Chilomicroni	Xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, pancreatiti	AR	1/1000000
Deficit familiare di apolipoproteina C-II	ApoC-II (APOC2)	Chilomicroni	Xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, pancreatiti	AR	<1/1000000
Deficit di ApoA-V	ApoA-V (APOAV)	Chilomicroni, VLDL	Xantomi eruttivi, epatosplenomegalia, pancreatiti	AD	<1/1000000
Deficit Familiare di lipasi epatica	Lipasi epatica (LIPC)	VLDL remnants	Aterosclerosi precoce, pancreatiti	AR	<1/1000000
Disbetalipoproteinemia familiare	apoE (APOE)	Chilomicroni e VLDL remnants	Xantomi palmari e tuberoeruttivi, CHD, PVD	AR AD	1/10,000
Ipercolesterolemia Familiare	Recettore per le LDL (LDLR)	LDL	Xantomi tendinei, CHD	AD	1/500
ApoB-100 difettiva familiare	apoB-100 (APOB) (Arg <sub>3500</sub> → Gln)	LDL	Xantomi tendinei, CHD	AD	<1/1000
Ipercolesterolemia autosomica dominante	PCSK9 (PCSK9)	LDL	Xantomi tendinei, CHD	AD	<1/1000000
Ipercolesterolemia autosomica recessiva	ARH (ARH)	LDL	Xantomi tendinei, CHD	AR	<1/1000000
Fitosterolemia	ABCG5 or ABCG8	LDL	Xantomi tendinei, CHD	AR	<1/1000000

Note: LPL, lipoprotein lipasi; LDL, low-density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; ARH, autosomal recessive hypercholesterolemia; CHD, coronary heart disease; PVD, peripheral vascular disease; AR, autosomica recessiva; AD, autosomica dominante.

Tratta da: Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition, Copyright ©2008 McGraw-Hill; Part 15: - Endocrinology and Metabolism > Section 3 - Disorders of Intermediary Metabolism > 350 - Disorders of Lipoprotein Metabolism; Daniel J. Rader; Helen H. Hobbs

**Tabella 3**

**Alterazioni dei parametri lipidici comuni nelle principali iperlipoproteinemie primitive.**

Forma	Colesterolo totale	Colesterolo Hdl	Trigliceridi	Colesterolo LDL	Apolipoproteina B	Aspetto del siero a 4°C
Ipercolesterolemia familiare	Molto incrementato	Normale	Normali	Molto incrementato	Incrementata / Molto incrementata	Limpido
Iperlipidemia familiare combinata	Incrementato	Normale / Ridotto	Incrementati	Incrementato / Normale	Incrementata	Limpido o legg. torbido
Disbetalipoproteinemie familiari	Incrementato	Normale / Ridotto	Incrementati	Incrementato / Normale	-	Torbido con piccolo strato cremoso
Iperchilomicronemia familiare	Lievemente Incrementato / Incrementato	Molto Ridotto	Molto incrementati	Ridotto	-	Siero cremoso con infranatante limpido
Ipertrigliceridemia familiare	Normale / Lievemente Ridotto / Incrementato	Ridotto / Molto Ridotto	Incrementati / Molto incrementati	Ridotto	-	Siero omogeneamente torbido

### Bibliografia

1. Arca M, Campagna F, Pigra G. La genetica delle dislipidemie. Grandangolo in Diabetologia 6:17-27, 2005.
2. Sibley C, Stone NJ. Familial hypercholesterolemia: a challenge of diagnosis and therapy. Cleve Clin J Med 73:57-64, 2006.
3. Pisciotta L, Priore Oliva C, Cefalù AB, Noto D, Bellocchio A, Fresa R, Cantafora A, Patel D, Averna M, Tarugi P, Calandra S, Bertolini S. Additive effect of mutations in LDLR and PCSK9 genes on the phenotype of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 186:433-440,2006.
4. Garg A, Simha V. Update on dyslipidemia. J Clin Endocrinol Metab 92:1581-1589,2007.
5. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease; genetic causes of familial hypercholesterolemia. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 4:214-225,2007.