

# LE DISLIPIDEMIE GENETICHE. IL PROGETTO LIPIGEN

## MAURIZIO R. AVERNA

*Coordinatore progetto LIPIGEN, Professore ordinario di Medicina Interna, Unità Operativa di Medicina Interna e Malattie Metaboliche, Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo*

### SOMMARIO

Le Dislipidemie genetiche rappresentano un gruppo di patologie dell'Adulto e pediatriche che interessano nel nostro paese un numero considerevole di individui.

Alcune di esse come le Ipercolesterolemie determinano un elevatissimo rischio cardiovascolare. Altre si associano a presentazioni cliniche polimorfe, specie in età pediatrica. Una proporzione rilevante di pazienti non viene diagnosticato e per la stragrande maggioranza di soggetti affetti da una di queste forme la diagnosi genotico-molecolare non è sempre disponibile. Allo scopo di risolvere tali criticità, la SISA si è fatta promotore del progetto LIPIGEN, un network strutturato per la gestione clinica e di laboratorio delle Dislipidemie Genetiche.

**Parole chiave:** Dislipidemie Genetiche, Diagnosi clinica e molecolare, Network Italiano.

### Introduzione

Le Dislipidemie Genetiche comprendono un gruppo di malattie eredo-familiari causate da mutazioni in geni che codifica-

no proteine che svolgono funzioni diverse nel complesso sistema di sintesi, trasporto e metabolismo delle lipoproteine plasmatiche.

La classificazione classica delle Iperlipoproteinemie in 5 tipi è stata superata dallo sviluppo della biologia e della genetica molecolare, che hanno permesso l'identificazione di molteplici mutazioni responsabili dei vari fenotipi di malattia.

I progressi delle metodologie di biologia molecolare applicate alla diagnostica hanno dimostrato come uno stesso fenotipo clinico - es. l'ipercolesterolemia familiare - esprima espressione di difetti molecolari diversi e quindi di entità nosografiche differenti. Le Dislipidemie Genetiche vengono spesso considerate malattie rare, tuttavia alcune di esse, le ipercolesterolemie familiari e la iperlipidemia familiare combinata, interessano nel nostro paese un numero di soggetti che in base alle stime di frequenza supera il milione di individui.

Alcune di esse conferiscono un elevato rischio di eventi cardiovascolari, mentre altre sono associate a presentazioni cliniche di interesse pediatrico, internistico, neurologico e gastroenterologico.

Pertanto è necessario conoscerne non solo la presentazione clinica ma soprattutto l'iter razionale da seguire per identificarle e per fare la diagnosi clinica e mo-

#### *Indirizzo per la corrispondenza*

Maurizio R. Averna  
Coordinatore progetto LIPIGEN  
Professore ordinario di Medicina Interna  
Unità Operativa di Medicina Interna  
e Malattie Metaboliche  
Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica  
Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico  
"Paolo Giaccone", Palermo  
Via del Vespro, 141 - 90127 Palermo  
E-mail: [avernam@unipa.it](mailto:avernam@unipa.it)

Tabella I - Le cifre delle forme eredo-familiari in Italia.

Le Ipercolesterolemie familiari	230.000
La Iperlipidemia familiare combinata	600.000-1.200000
La Iperlipoproteinemia Tipo III	10.000 (?)
Le Ipertrigliceridemie severe	200 (?)
Le Ipertrigliceridemie familiari	?
La Ipoβetaliipoproteinemia familiare	20.000
La Ipolipidemia combinata	?
La Abetalipoproteinemia & Chylomicron Retention Disease	50-100
Le Ipoalfalipoproteinemie familiari	?
La Iperalfalipoproteinemie familiari	?

lecolare al fine di decidere il trattamento appropriato.

Nella *tabella 1* sono elencate le stime di prevalenza delle varie forme di Dislipidemia Genetica; in corsivo quelle per le quali non è ad oggi noto il gene responsabile. I numero totale di soggetti portatori di una delle varie patologie è stimabile essere compreso tra 1 e 2 milioni di individui.

Dalla tabella risulta chiaro come per molte di queste forme non esistono dati solidi sulla prevalenza nel nostro paese.

Scopo di questo articolo è quello di passare in rassegna le caratteristiche della Ipercolesterolemia Familiare, la più nota e studiata tra le Dislipidemie genetiche e di descrivere le finalità di un progetto che la

FH	FH1	FH2	FH3
Chr	19p13	2p23-24	1p32
Fenotipo	↑ LDL	↑ LDL	↑ LDL
Gene	LDLR	APOB	PCSK9

Figura I - ADH-Ipercolesterolemia autosomica dominante.

SISA (Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi) ha promosso al fine di dotare il nostro Paese di un network clinico e diagnostico nell'ambito di tali patologie.

## Le Ipercolesterolemie Genetiche

L'Ipercolesterolemia Autosomica Dominante (ADH) è una malattia genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da elevati livelli di colesterolo sierico legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) ed è associata ad elevato rischio cardiovascolare. È una delle malattie monogeniche più frequenti nella popolazione. L'ADH è geneticamente eterogenea e secondo le conoscenze attuali può essere causata da mutazioni del:

- 1) gene del recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL-R), che causano un ridotto legame e catabolismo delle LDL plasmatiche (ADH-1);
- 2) gene dell'apolipoproteina B-100 (apoB) con conseguente produzione di una apoB-100 difettiva che ha una ridotta affinità di legame per il LDL-R (ADH-2);
- 3) gene di PCSK9 con alterazione della normale funzione dell'enzima proteolitico PCSK9 (ADH-3) (*Figura 1*). In Italia, come in altri paesi occidentali, la frequenza stimata di ADH-1 nella forma eterozigote è di circa 1:500 individui e quella nella forma omozigote è di 1:1.000.000. Si prevede pertanto che in Italia siano presenti circa 120.000 eterozigoti e 55 omozigoti. La frequenza stimata di ADH-2 nella forma eterozigote è di circa 1:500-1:700 individui nella popolazione caucasica del Nord America ed in Europa anche se in Italia tale frequenza potrebbe essere più bassa visto che sono state identificate solo 4 famiglie con FDB. La forma ADH-3 è relativamente rara e la frequenza stimata è di circa il 2% dei soggetti con ADH.

I livelli sierici di Colesterolo Totale (CT) nei soggetti con ADH eterozigote sono in genere compresi tra 300 mg/dl a 550 mg/dl, e negli omozigoti i livelli sono sensibilmente più elevati (da 600 mg/dl a 1.200 mg/dl).

La diagnosi è prevalentemente clinica e si basa sui criteri proposti dal Simon Broome Register Group che permette di fare diagnosi di ADH certa o probabile.

Dal punto di vista clinico i criteri per la diagnosi di ADH è certa se, oltre a valori di CT >290 mg/dl (o LDL-C >190 mg/dl), l'ipercolesterolemia si trasmette verticalmente nella famiglia ed il paziente presenta xantomatosi tendinea, o vi sono nella famiglia bambini prepuberi affetti da ipercolesterolemia (CT >250 mg/dl o LDL-C >155 mg/dl). In mancanza di familiari disponibili per l'analisi biochimica, la malattia è probabilmente presente se può essere documentata una cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni nei maschi, dei 60 anni nelle femmine) nei familiari di 1° grado. Possono essere presenti xantelasmii e gerontoxon, ma non sono manifestazioni specifiche dell'ipercolesterolemia familiare (*Figura 2*).

Nei soggetti omozigoti la xantomatosi (tendinea e cutanea, sotto forma di xantomi piani e tuberosi) è presente nell'80% dei casi ed è più precoce, comparando di solito nella prima infanzia. In assenza di trattamento (in particolare LDL-afesi) anche la cardiopatia ischemica si presenta precocemente (entro la prima o seconda decade di vita nella maggior parte dei casi). Il riscontro clinico di xantomi (ad es. piccole modularità ai tendini delle articolazioni metacarpo-falangee) o strumentale (ad. es. ecografia del tendine di Achille) è meno frequente nei soggetti eterozigoti e la frequenza stimata in un'ampia casistica italiana è di circa il 50%; il riscontro di xantomi tendinei in presenza di una iper-

colesterolemia è un elemento patognomonico di ipercolesterolemia autosomica dominante, ma la loro assenza non esclude la diagnosi. L'espressione fenotipica della malattia è estremamente variabile in termini di livelli di LDL-C, presenza di xantomatosi tendinea ed età di insorgenza clinica della cardiopatia ischemica (CAD). Tale variabilità dipende da numerosi fattori soprattutto presenza di fattori ambientali negativi (in particolare l'abitudine al fumo), bassa concentrazione plasmatica di HDL (talora geneticamente indotta), associazione con varianti di altri geni che possono giocare un ruolo negativo o positivo, associazione con l'insulino-resistenza o con il diabete mellito tipo 2.

ADH-1 è la più conosciuta di queste forme monogeniche; sono state identificate più di 900 mutazioni dell'LDL-R responsabili di ADH-1 e più di 100 sono quelle iden-

	<i>Punteggio</i>
Paziente con LDL-colesterolo > 330 mg/dl	8
Paziente con LDL-colesterolo tra 250 e 329 mg/dl	5
Paziente con LDL-colesterolo tra 190 e 249 mg/dl	3
Paziente con LDL-colesterolo tra 155 e 198 mg/dl	1
Paziente con Coronaropatia precoce	2
Paziente con Malattia cerebrovascolare e/o periferica precoce	1
Paziente con Xantomatosi tendinea	6
Paziente con Arco Corneale	4
Parente di 1° grado con Coronaropatia precoce	1
Parente di 1° grado con LDL-colesterolo >190mg/dl	1
Parente di 1° grado con Xantomi tendinei	2
Bambini (età <18 anni) nella famiglia con LDL-colesterolo >160 mg/dl	2
FH definita punteggio >8	
FH probabile punteggio tra 6 ed 8	
FH possibile punteggio tra 3 e 5	
FH non presente punteggio <3	
I pazienti con punteggio superiore a 6, sono candidati allo studio genetico per l'identificazione della mutazione responsabile del fenotipo.	

**Figura 2** - Criteri per la selezione di pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia familiare (ADH).

tificate in Italia. Alcune di queste mutazioni sono state riscontrate in più famiglie apparentemente non relate ma provenienti da ben precise aree geografiche.

LDL-R è una glicoproteina espressa sulla superficie cellulare, in grado di legare due ligandi: apoB-100 e apo E. I recettori delle LDL sono sintetizzati nel reticolo endoplasmatico da dove poi raggiungono la superficie cellulare, dove si raggruppano nelle coated pits, regioni specializzate della membrana plasmatica rivestite da clatrina. Quando le LDL legano i loro recettori, la clatrina polimerizza e forma un'invaginazione che successivamente forma un endosoma all'interno della cellula. Una volta internalizzato, l'ambiente acido endosomiale determina la dissociazione delle LDL dal recettore. LDL-R ritorna quindi sulla membrana cellulare o nel lisosoma, dove viene infine degradato da varie proteasi e lipasi.

Le mutazioni dell'LDL-R sono suddivise in 5 classi funzionali che in vario modo riducono e/o alterano il ciclo funzionale del recettore: Classe 1, mutazioni che determinano difetto di sintesi (allele nullo); Classe 2, mutazioni che determinano un difetto di trasporto e maturazione del recettore dal reticolo endoplasmatico ruvido all'apparato del Golgi; Classe 3, mutazioni che permettono la sintesi del recettore ed il suo trasferimento sulla superficie cellulare ma comportano un difetto di legame del recettore con le LDL; Classe 4, mutazioni che determinano una difettosa localizzazione del recettore nelle invaginazioni della membrana cellulare rivestite dalla proteina clatrina (per alterazioni nella sequenza amino acidica della coda citoplasmatica del recettore) e conseguentemente comportano un difetto di internalizzazione del complesso LDL-recettore; Classe 5, mutazioni che determinano un difetto di riciclaggio del recettore per mancata dissociazione dal ligando (LDL) all'interno dell'endosoma e mancato ritorno sulla superficie cellulare (Figura 3).

Nei soggetti ADH-1 eterozigoti, le cellule, ed in particolare gli epatociti, esprimono circa la metà dell'attività recettoriale normale (40-60%) perciò la capacità di allontanare le LDL dal circolo è anch'essa dimezzata e l'emivita delle LDL plasmatiche raddoppiata rispetto al normale (da 2.5-3 giorni a 4.5 giorni).

Nei soggetti omozigoti l'attività recettoriale residua varia dallo 0% al 30%, prevale la via di eliminazione aspecifica, non saturabile e correlata con la concentrazione delle particelle, e l'emivita plasmatica delle LDL aumenta fino a 6 giorni.

Clinicamente simile all'ipercolesterolemia familiare classica è l'ipercolesterolemia familiare da apo B100 (FDB o ADH-2), a trasmissione autosomica dominante.

Questa forma di ipercolesterolemia è

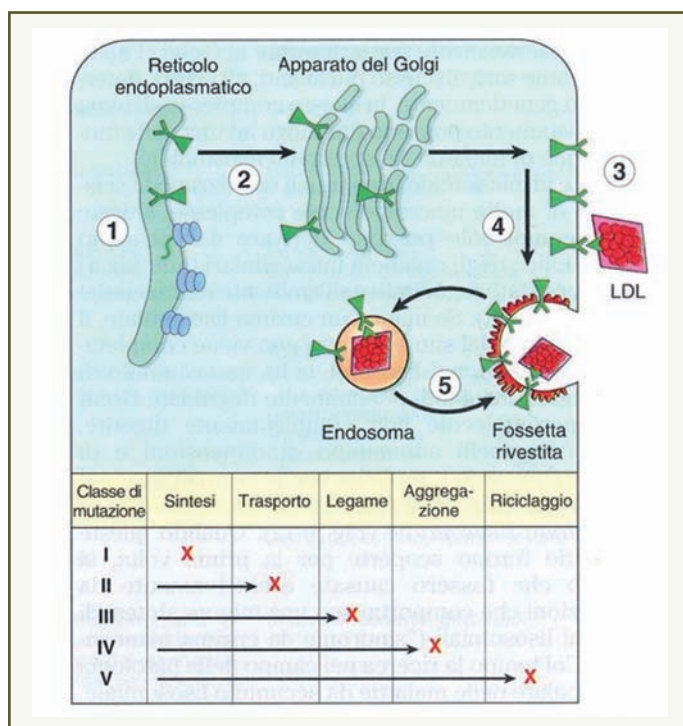
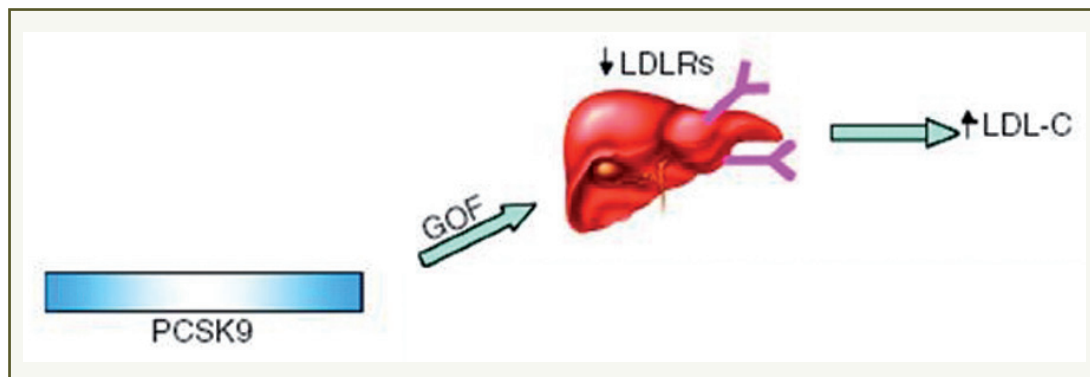


Figura 3 - Classi funzionali delle mutazioni dell'LDL-R.



**Figura 4** - PCSK9 e ADH-3: mutazioni gain-of-function di PCSK9 (missenso) determinano aumento di LDL-C plasmatico.

provocata da mutazioni del gene che codifica per l'apoproteina B100 (cromosoma 2p24) che determinano alterazioni di conformazione della proteina e riducono l'affinità di legame tra le LDL ed il suo recettore. Ad oggi sono state identificate alcune mutazioni del gene dell'Apo B responsabili di FDB e la mutazione Arg3500Gln, che è la mutazione più frequente. L'alterato catabolismo delle LDL ne prolunga la permanenza in circolo con secondario marcato incremento della colesterolemia, comunque inferiore rispetto a quella dei soggetti con ADH-1, e aterosclerosi prematura. La prevalenza della cardiopatia ischemica prematura è nell'FDB lievemente inferiore a quella osservata nella ADH-1.

Anche la terza forma di ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH-3) non si discosta dal punto di vista fenotipico dalle due forme descritte precedentemente. La scoperta nel 2003 di due mutazioni missenso nel gene del PCSK9 responsabili di ADH-3, ha anche aperto la strada alla comprensione dei meccanismi molecolari che regolano il numero di LDL-R sulla superficie delle membrane cellulari. Il PCSK9 - proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 - è una proteina di 692 aminoacidi. Il gene che codifica per PCSK9 si trova sul cromosoma 1p32. La proteina

PCSK9 contiene un peptide segnale, un prodominio, un dominio subtilisin serina proteasi con la canonica triade catalitica acido aspartico-istidina-serina, e un unico dominio C-terminale. La proteina PCSK9 è sintetizzata come uno zimogeno di 72 KDa nel reticolo endoplasmico e va incontro ad un autoclivaggio intramolecolare dando luogo ad un enzima di 63 KDa che si localizza nel Golgi. Questa forma processata può essere secreta nel mezzo di cellule in coltura ed è presente a livelli apprezzabili nel plasma umano. PCSK9 è espresso principalmente nel fegato.

Studi in vitro e su animali suggeriscono che mutazioni missenso del PCSK9 trovati in pazienti con ADH-3 conferiscono un guadagno di funzione all'enzima, portando ad una riduzione del numero e quindi dell'attività di LDL-R e a conseguente comparsa di ipercolesterolemia (*Figura 4*).

### Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH)

L'Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva (ARH) è una malattia genetica a trasmissione autosomica recessiva. I pazienti presentano caratteristiche cliniche simili a quelle degli omozigoti ADH anche se la gravità clinica della forma recessiva è



in genere inferiore all'omozigosi per ADH. Come nella forma dominante la trasmissione è verticale all'interno della famiglia ma nel caso della forma recessiva i genitori eterozigoti presentano livelli di colesterolo nella norma o, in alcuni casi, solo lievemente aumentati.

Recentemente è stato identificato il gene responsabile di una forma di ipercolesterolemia a trasmissione recessiva (ARH). Il gene è localizzato sul cromosoma 1 (1p35), consiste di 9 esoni e codifica per una proteina di 308 aminoacidi contenente un dominio di 170 aminoacidi denominato "phosphotyrosine binding (PTB) domain". Domini PTB sono presenti in varie proteine "adaptors" che si legano ad una specifica sequenza aminoacidica (NPXY) presente nella coda citoplasmatica di molti recettori cellulari di superficie, incluso il recettore LDL. Il ruolo di ARH sulla funzione del recettore delle LDL non è ancora ben conosciuto.

Studi in vitro suggeriscono che la proteina ARH gioca un ruolo tessuto-specifico ed è necessaria per la funzione dei recettori LDL (LDL-R adaptor protein) nel fegato, ma non nei fibroblasti. La proteina ARH sembra necessaria, nelle cellule polarizzate come gli epatociti, per il trasferimento intracellulare delle LDL legate al recettore e per la stabilizzazione del legame LDL-recettore. L'attività dei recettori LDL nei fibroblasti è quasi normale e ciò suggerisce che i pazienti ARH hanno uno specifico difetto della funzione del recettore LDL a livello epatico.

Mutazioni del gene ARH sono state identificate soprattutto in Sardegna ed in altri Paesi del bacino del Mediterraneo.

In Sardegna la frequenza degli omozigoti e degli eterozigoti composti ARH (1:38.000) risulta circa 20 volte superiore a quella degli omozigoti ADH in Italia e nel mondo occidentale (1:1.000.000). La

frequenza stimata degli eterozigoti ARH è molto elevata (1:120). L'identificazione di un numero elevato di eterozigoti permetterà in un prossimo futuro una corretta stima del rischio cardiovascolare di questi soggetti.

### **Beta-Sitosterolemia**

La B-Sitosterolemia è un raro disordine, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzato dalla presenza di alte concentrazioni plasmatiche di steroli vegetali (v.n. 8-60 mg/dl), quali sitosterolo, campesterolo, stigmasterolo, ecc.

La malattia è dovuta a mutazioni a livello dei geni ABCG5 (Sterolina 1) ed ABCG8 (Sterolina 2) appartenenti alla famiglia dei trasportatori transmembrana ATP-binding cassette. La dieta tipica dei paesi occidentali contiene circa 250-500 mg/die di colesterolo, di cui 50-60% è assorbito a livello intestinale ed immesso nel circolo ematico, e circa 200-400 mg/die di steroli vegetali, di cui meno dell'1% viene ritenuto dall'organismo.

Gli individui omozigoti affetti presentano un iperassorbimento di tutti gli steroli, compreso il colesterolo ed un difetto di escrezione degli steroli nella bile. Gli eterozigoti non presentano alcuna anomalia a livello di questi parametri.

La malattia si manifesta durante la prima infanzia ed è caratterizzata dalla comparsa di xantomatosi cutanea e tendinea, aterosclerosi precoce con cardiopatia ischemica prematura, episodi di emolisi, artralgie ed artriti. I livelli di colesterolo plasmatico si riducono notevolmente in risposta ad un minore introito dietetico e con il trattamento con resine leganti gli acidi biliari. Clinicamente non esistono differenze tra gli individui portatori di mutazioni della sterolina 1 rispetto ai portatori di difetti della sterolina 2.

**Chi può fare la diagnosi di Ipercolesterolemia: il Medico di Medicina Generale o il Centro Specialistico? La Diagnosi genético-molecolare è indispensabile?**

La diagnosi delle forme familiari di ipercolesterolemia rappresentano un passo fondamentale per applicare strategie preventive al fine di ridurre la mortalità per CAD nei soggetti affetti.

Da quanto detto si evince chiaramente il ruolo fondamentale dell'utilizzo di criteri clinici nella diagnosi delle Ipercolesterolemie Autosomiche Dominanti.

Fin dal primo approccio con il paziente, il medico con la valutazione attenta della storia familiare e degli esami di laboratorio di routine ha generalmente la possibilità di indirizzare la diagnosi verso una forma di ipercolesterolemia genetica o secondaria ad altra patologia (Tabella 2 e Tabella 3).

Dopo accurata esclusione delle forme secondarie è di fondamentale importanza in questa fase la possibilità di potere verificare direttamente il maggior numero possibile di esami di laboratorio in assenza di eventuali terapie farmacologiche (valu-

tandone anche gli andamenti temporali) del paziente e dei familiari, con particolare riferimento ai congiunti di I e II grado (padre, madre, figli, fratelli, sorelle, nonni, zii), come anche gli eventi cardiovascolari della famiglia valutandone anche l'età di insorgenza. È così possibile costruire gli alberi genealogici delle famiglie che sono in grado di fornire indicazioni estremamente utili ed insostituibili insieme all'esa-

**Tabella 2 - Principali cause di iperlipidemia secondaria.**

Malattie Renali	Insufficienza Renale Cronica Sindrome Nefrosica Trapianto Renale
Diabete Mellito	Insulino-Dipendente Non-Insulino-Dipendente
Obesità	
Ipotiroidismo	
Colestasi	
Paraproteinemie	
Alcool	
Farmaci	Diuretici tiazidici Cortisonici β-Bloccanti Inibitori delle Proteasi Ciclosporina Estroprogestinici

**Tabella 3 - Diagnosi differenziale nelle ipercolesterolemie.**

Alterazione Lipidica	Diagnosi Differenziale	
	Forme primitive	Forme secondarie
CT ↑ oppure ↑↑ LDL-C ↑ oppure ↑↑ TG normali	✓ Ipercolesterolemia Poligenica ✓ Iperlipidemia Familiare Combinata ✓ Ipercolesterolemia Monogenica (raro)*	✓ Ipotiroidismo ✓ S. Nefrosica ✓ Trapianto Renale ✓ Colestasi ✓ Farmaci
CT ↑↑↑ LDL-C ↑↑↑ TG normali	✓ Ipercolesterolemia Monogenica* ✓ Ipercolesterolemia Poligenica (raro) ✓ Iperlipidemia Familiare Combinata (raro)	✓ Ipotiroidismo ✓ S. Nefrosica ✓ Paraproteinemie

CT: colesterolo totale; TG: Trigliceridi; LDL-C: LDL-colesterolo; Il numero delle frecce è indice della severità del disturbo metabolico.

\*Ipercolesterolemia Autosomica Dominante o Recessiva.

Tabella 4 - Modalità principali nella diagnosi delle ipercolesterolemie monogeniche.

Ipercolesterolemia	Clinica*	Laboratorio°	Genetica	Note
<b>Ipercolesterolemia Autosomica Dominante</b> ✓ FH -1 ✓ FH-2 ✓ FH-3	SI (90-95%)	NO	NO	La diagnosi genetica e l'analisi dell'attività recettoriale nelle differenti forme è utile solo per motivi scientifici e non modifica la gestione clinica della malattia. Eventuali terapie geniche, ora in fase sperimentale, potranno in futuro modificare questo aspetto in maniera sostanziale.
<b>Ipercolesterolemia Autosomica Recessiva</b> ✓ ARH ✓ $\beta$ -sitosterolemia ✓ Altre	NO	SI	SI	In queste situazioni è necessario primariamente fare una diagnosi differenziale attraverso il dosaggio del $\beta$ -sitosterolo. L'analisi genetica può consentire il riconoscimento delle patologie conosciute, ma esistono probabilmente altre forme non note.

\*La diagnosi clinica include l'esclusione di forme secondarie, l'anamnesi personale e familiare con possibilmente la valutazione diretta (e non riferita) del profilo lipidico del probando e dei familiari di I e II grado (ove possibile) in assenza di terapia nel maggiore arco temporale possibile, l'osservazione del plasma e l'esame obiettivo completo comprensivo della ricerca di xantomi, xantelasma, arco corneale, lipemia retinalis.

°Va inteso come laboratorio specialistico, in grado di effettuare analisi particolari compresa l'analisi-genetico-molecolare.

me obiettivo completo comprensivo della ricerca dei segni patognomoniche delle diverse forme di ADH (xantomi).

Operando in questo modo e utilizzando i semplici criteri clinici (*Figura 2 e Tabella 4*), la diagnosi di ADH può essere posta nella quasi totalità dei pazienti.

### La diagnosi deve essere confermata dall'analisi molecolare?

Ad oggi non si ritiene che la diagnosi genetico-molecolare sia da raccomandare a tutti i soggetti con ipercolesterolemia familiare sia per complessità, costi e limitazione a pochi centri specialistici ma anche in considerazione del fatto che il riconoscimento delle mutazioni genetiche responsabili di ADH allo stato attuale delle conoscenze e dei mezzi terapeutici disponibili non modifica la gestione clinica della malattia. L'indagine genetico-molecolare può comunque fornire la certezza della diagno-

si con differenziazione delle varie forme di ADH e può promuovere e facilitare il counseling genetico, screening a cascata per identificare soggetti affetti appartenenti allo stesso nucleo familiare, possibilità di aumentare l'aderenza alla dieta ed al trattamento farmacologico, identificare soggetti a rischio molto elevato di CAD precoce o aterosclerosi preclinica. In alcuni paesi, come l'Italia e la Spagna, la diagnosi genetico-molecolare permette di usufruire del rimborso dei farmaci ipolipemizzanti, ma l'utilizzo di questo strumento diagnostico dovrebbe essere usato solo in casi selezionati in accordo con Centri Specialistici di Riferimento.

Comunque sia fatta la diagnosi di ADH dato l'alto rischio di malattia cardiovascolare, l'identificazione di un paziente deve portare a un'indagine e a una presa in carico dell'intera famiglia. La presa in carico deve essere iniziata il prima possibile, preferibilmente durante la fase clinicamente



silente della malattia, quando le manifestazioni arteriose sono reversibili. La diagnosi prenatale dovrebbe essere offerta a tutte le famiglie con almeno un soggetto affetto con ADH omozigote e in cui sono state identificate le mutazioni causative di cui i genitori sono portatori. La presa in carico dell'ADH con espressione clinica severa deve essere condotta in centri specializzati per le malattie metaboliche ereditarie. Nel caso in cui si sospetti una forma recessiva (valori molto elevati di colesterolo in presenza di genitori normocolesterolemici ed assenza di cause secondarie) il Medico dovrebbe porre il sospetto diagnostico di Ipercolesterolemia familiare recessiva ed avvalersi della consulenza di un centro specialistico.

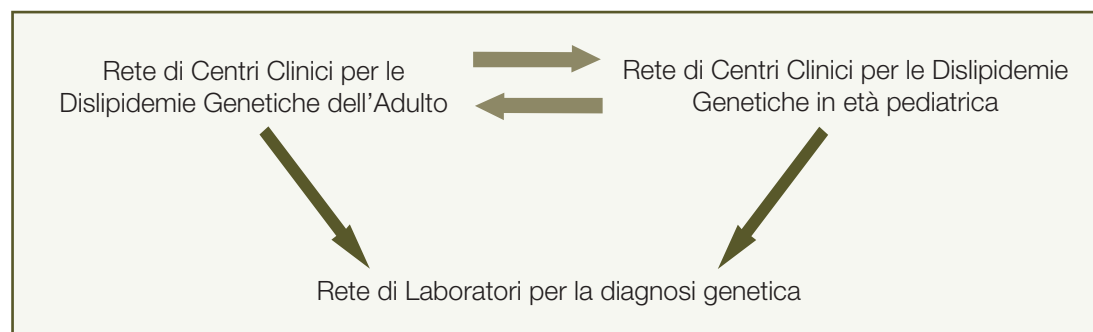
### LIPIGEN - Il Progetto della SISA

La SISA attraverso la sua Fondazione, ha recentemente proposto la creazione di un Network per la diagnosi clinica e molecolare delle Dislipidemie genetiche. Il Progetto è stato denominato LIPIGEN (acronimo in inglese di "Lipid Transport Disorders Italian Genetic Network"). La creazione di tale network rappresenta l'opportunità per il nostro paese di dotarsi di una rete di centri clinici e di laboratorio che attraverso l'adozione di protocolli diagnostici condivisi, possano migliorare

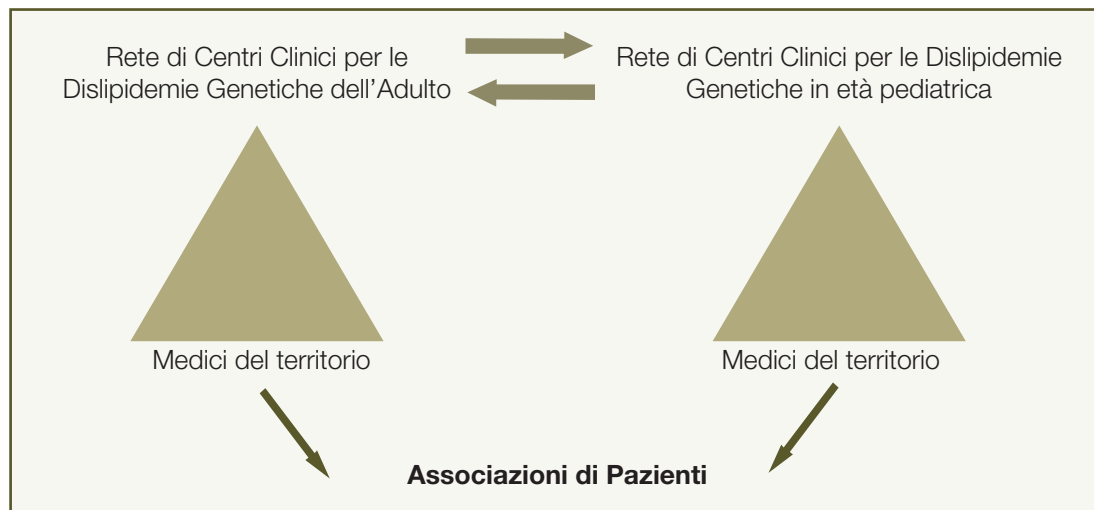
la gestione del paziente con Dislipidemia genetica. Gli scopi di LIPIGEN sono molteplici:

- creare un Network strutturato per la Identificazione di Pazienti con Dislipidemia Genetiche;
- facilitare la Diagnosi genetico-molecolare di Dislipidemia;
- contribuire ad aumentare la consapevolezza e la cultura dei medici e dei pazienti nell'ambito delle Dislipidemie Genetiche;
- creare un Database nazionale;
- favorire la ricerca consorziata nel campo delle Dislipidemie Genetiche.

Nelle *figure 5 e 6* è rappresentata la struttura di LIPIGEN, che è fondata su una stretta interazione tra centri clinici, medici del territorio e associazioni di pazienti. Tale struttura aumenterà nel nostro paese la consapevolezza della comunità medica, dei pazienti e delle autorità regolatorie sul problema. delle dislipidemie genetiche, sia quelle più frequenti ad elevatissimo rischio cardiovascolare che le più rare che però pongono problemi di identificazione e trattamento. Per ogni tipologia di dislipidemia elencate nella *tabella 1* sono stati formulati criteri per la diagnosi clinica dopo ampia consultazione tra i lipidologi italiani di consolidata esperienza clinica sia nel settore pediatrico che in quello



**Figura 5** - Struttura di LIPIGEN.



**Figura 6** - Struttura di LIPIGEN.

dell'adulto. Nella *Figura 2* (vedi sopra) è riportato il protocollo diagnostico per la ADH, elaborato dagli esperti italiani sulla base dello score system olandese.

Paesi come l'Olanda che da tempo si sono dotati di una rete per l'Ipercolesterolemia Familiare, hanno migliorato il management di tale patologia producendo ricadute importanti come ad esempio la costituzione di un registro nazionale delle mutazioni che ha migliorato le conoscenze sulla storia naturale della patologia, l'effetto dei trattamenti, anche innovativi ed il loro follow-up.

### Bibliografia

1. Goldstein J, Brown M. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver C, Beaudet A, Sly W, editors. The metabolic basis of inherited diseases. New York: Mc Graw-Hill, 1989; 1215-1250.
2. Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007; 4(4): 214-225. Review. PubMed PMID: 17380167.
3. Mousavi SA, Berge KE, Leren TP. The unique role of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 in cholesterol homeostasis. *J Intern Med.* 2009; 266(6): 507-519. Review. PubMed PMID: 19930098.
4. Bertolini S, Cantafora A, Averna M, Cortese C, Motti C, Martini S, Pes G, Postiglione A, Stefanutti C, Blotta I, Pisciotto L, Rolleri M, Langheim S, Ghisellini M, Rabbone I, Calandra S. Clinical expression of familial hypercholesterolemia in clusters of mutations of the LDL receptor gene that cause a receptor-defective or receptor-negative phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: E41-52.