

# IL PROGETTO LIPIGEN: UN AGGIORNAMENTO

**MAURIZIO AVERNA**

*Università degli Studi di Palermo*

Oggetto del Progetto LIPIGEN (*Lipid TransPort Disorders italian Genetic Network*) sono le ipercolesterolemie familiari. E' importante ricordare che la prevalenza di queste forme è spesso sottovalutata. La ipercolesterolemia familiare riguarda all'incirca 230.000 soggetti (eterozigoti) nel nostro Paese, mentre sono 600.000-1.200.000 i soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare combinata. Queste forme hanno un potenziale aterogeno particolarmente elevato, anche perché l'esposizione ad alti livelli lipidici inizia alla nascita o in giovane età. Le ipertrigliceridemie severe (sindromi iperchilomicronemiche) sono più rare (circa 200 soggetti in Italia); non ci sono dati epidemiologici sulle ipertrigliceridemie familiari, né sulle anomalie genetiche che influenzano le HDL.

Da un punto di vista clinico, l'identificazione dei soggetti affetti inizia con l'esclusione delle forme secondarie, dipendenti dalla presenza di un'altra malattia primitiva che ha come conseguenza un'alterazione del metabolismo lipidico (come l'ipotiroidismo) o dall'utilizzo di farmaci o altre sostanze esogene che possono interferire sulle medesime vie metaboliche.

L'ipercolesterolemia familiare (oggi ipercolesterolemia autosomica dominante, ADH) è una malattia ereditaria trasmessa come carattere autosomico dominante, con una frequenza di 1 a 500 (in eterozigosi), con un range di colesterolo tra 300 e 500 mg/dL, e di 1 a 1.000.000 (in omozigosi), con un range di colesterolo tra 600 e 1000 mg/dL. Le principali caratteristiche clini-

che sono la storia familiare, la presenza di xantomi tendinei e cardiopatia ischemica precoce. I dati epidemiologici di prevalenza stanno cambiando: uno studio di popolazione condotto in Danimarca suggerisce che la frequenza della forma eterozigote possa essere di 1 a 137, di cui solo il 50% risulterebbe trattato con statina e il rischio di cardiopatia tra i non trattati sarebbe pari a 10-13 volte quello dei soggetti in trattamento ipolipemizzante.

Le conoscenze attuali individuano tre geni responsabili di un medesimo fenotipo: il gene più comunemente mutato è il gene del recettore delle LDL; il gene codificante per apoB ha mutazioni a diversa frequenza in Paesi diversi (rare in Italia e più diffuse

The image shows a screenshot of the LIPIGEN website. At the top, there is a search bar with the text "Cerca nel sito" and a "CERCA" button. Below this is the logo for "SISA.IT" and the text "SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ARTERIOSCLEROSI" and "LIPIGEN - Network Italiano delle Dislipidemie Genetiche". The main content area is divided into two columns. The left column features a map of Italy titled "Distribuzione sul territorio italiano dei centri" with various markers indicating the locations of genetic centers across the country. The right column contains two sections: "PER I PAZIENTI" and "PER I MEDICI". The "PER I PAZIENTI" section lists questions like "Cosa sono le dislipidemie genetiche" and "Quali sono i centri", along with a link to "Come prenotare una visita". The "PER I MEDICI" section lists various genetic dyslipidemias such as "LIPIGEN-FCHL", "LIPIGEN-FH", "LIPIGEN-FH\_rec", "LIPIGEN-FHBL", "LIPIGEN-Iperalfa", "LIPIGEN-Iperlp\_Tipoll", "LIPIGEN-Iperlg\_severa", "LIPIGEN-Ipoalfa", and "LIPIGEN-Ipocol\_rec", along with links for "Il Protocollo", "Le Sperimentazioni", and "Invio di Campioni". Below these sections is a link for "IL NETWORK" with sub-links for "Presentazione e scopi", "Quali sono i centri", and "Come prenotare una visita". At the bottom of the page, a note states: "La posizione dei centri è arbitraria e a scopo esemplificativo".

nel nord Europa); la mutazione meno frequente è quella che implica un guadagno di funzione di PCSK9. Le mutazioni attualmente note sono 1279. La creazione di un network di diagnostica genetica 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 diagnosi e conseguentemente la gestione del paziente con dislipidemia genetica.

L'importanza della diagnosi genetica è data dalla sua possibilità di migliorare l'identificazione di pazienti affetti da una condizione attualmente sotto diagnosticata, facilitare la diagnosi precoce di questi soggetti, consentendo un intervento farmacologico prima che si verifichi un evento cardiovascolare, e stratificare i pazienti in base alla mutazione, poiché il rischio cardiovascolare è diverso a seconda del gene interessato.

Nella pratica quotidiana, la diagnosi clinica dei pazienti affetti da ADH si basa su tre criteri diagnostici: il MedPed Program (*Make early diagnosis, Prevent early dead*) americano, i criteri del *Simon Broome Register Group* nel Regno Unito e i criteri del *Dutch Lipid Clinic Network* in Olanda. Il criterio MedPed è basato, sostanzialmente, sulla valutazione della colesterolemia in rapporto all'età del soggetto. Per un adulto, la presenza di livelli di colesterolo superiori a 290 mg/dL è con buona approssimazione un valido criterio diagnostico. Gli altri criteri utilizzano un sistema a punteggi basato

sui livelli di colesterolo, sulla presenza di segni clinici (ad esempio, xantomi tendinei) e sulla anamnesi familiare. Sono tre criteri validi e facilmente applicabili nella pratica clinica, ma non raggiungono l'accuratezza diagnostica di un'indagine genetica. I criteri clinici comportano il 25% di falsi negativi nei parenti di primo grado di un probando, che diventa il 15% in età inferiori ai 15 anni e il 46% tra 45 e 54 anni.

Le Società Scientifiche raccomandano, quando possibile, la diagnosi genetica oltre alla valutazione clinica e lo screening a cascata dei parenti di primo grado di un individuo con diagnosi di ADH.

In questo contesto è stato sviluppato il Progetto LIPIGEN. La struttura di LIPIGEN è fondata su una stretta interazione tra centri clinici, medici del territorio e associazioni di pazienti con gli obiettivi di creare un network strutturato per l'identificazione di pazienti con dislipidemie genetiche, facilitare la diagnosi genético-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 e favorire la ricerca consorziata nel campo delle dislipidemie genetiche. Il network è composto da centri di comprovata esperienza nella gestione clinica delle dislipidemie genetiche, sparsi sul territorio nazionale. Le fasi operative prevedono l'identificazione del paziente mediante protocolli condivisi, la validazione del sospetto diagnostico (per evitare di sovraccaricare l'attività di laboratorio) e l'invio del campione al laboratorio specializzato per l'analisi genetica.

Attualmente, sono 38 i centri che hanno aderito al progetto. Ad oggi sono stati processati 295 campioni di DNA e sono stati identificati 92 soggetti positivi e sono state individuate 40 varianti differenti. Questi soggetti presentavano un quadro lipidico non particolarmente allarmante e un punteggio insufficiente per la diagnosi certa di ADH sulla base dei criteri clinici.

### Le Cifre delle Forme eredo-familiari in Italia

• Le Ipercolesterolemie Familiari	450.000
• La Iperlipidemia Familiare Combinata	600.000-1.200.000
• La Iperlipoproteinemia Tipo III	10.000 (?)
• Le Ipertrigliceridemie severe	200 (?)
• La Ipbetalipoproteinemia familiare	20.000
• La Abetalipoproteinemia & CMRD	50-100
• Le Ipoalfalipoproteinemie familiari	?
• La Iperalfalipoproteinemie familiari	?