

# L'ipercolesterolemia familiare: un ambito di sempre maggiore interesse in Cardiologia Riabilitativa e Preventiva

## *Familial Hypercholesterolemia in Cardiac Rehabilitation: a new field of interest*

Marco Ambrosetti, Gabriella Malfatto, Anna Maria Cremona,  
Marcello Arca, Pompilio Faggiano

**ABSTRACT:** *Familial Hypercholesterolemia in Cardiac Rehabilitation: a new field of interest. M. Ambrosetti, G. Malfatto, A.M. Cremona, M. Arca, P. Faggiano.*

Familial hypercholesterolemia (FH) is a frequently undiagnosed genetic disease characterized by substantial elevations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). The prevalence of heterozygous FH (HeFH) in the general population is 1:500 inhabitants, while the prevalence of homozygous FH (HoFH) is 1:1.000.000. If FH is not identified and aggressively treated at an early age, affected individuals

have a 20-fold increased lifetime risk of coronary heart disease compared with the general population. This narrative review provide a concise overview of recommendations for diagnosis and treatment of adults and children with FH, and discuss the utility of considering FH as a comorbidity at the entry of Cardiac Rehabilitation programmes.

*Keywords: familial hypercholesterolemia, cardiac rehabilitation, prevention.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2014; 82: 87-92.*

<sup>1</sup> UO Cardiologia e Angiologia Riabilitativa, Clinica Le Terrazze, Cunardo (VA).

<sup>2</sup> Cardiologia Riabilitativa, Istituto Auxologico, Milano.

<sup>3</sup> Degenza Breve Internistica, Ospedale di Circolo, Varese.

<sup>4</sup> Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche - Centro Aterosclerosi, Sapienza Università di Roma, Roma.

<sup>5</sup> UO Cardiologia, Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia.

Corresponding author: Marco Ambrosetti; UO Cardiologia e Angiologia Riabilitativa; Clinica Le Terrazze, Via U. Foscolo 6/b, 21035 Cunardo (VA), Italy; Tel. 0332.992111; Fax. 0332.990074; E-mail address: m.ambrosetti@clinicaleterrazze.com

### **Ipercolesterolemia familiare: fisiopatologia e manifestazioni cliniche**

L'Ipercolesterolemia Familiare (FH) è una dislipidemia su base genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da livelli di colesterolo totale e LDL molto elevati (unitamente a livelli di colesterolo HDL lievemente diminuiti e livelli di trigliceridi normali o più raramente elevati) che pone i soggetti affetti ad elevato rischio di aterosclerosi precoce.

Nella forma di FH omozigote (HoFH) i soggetti presentano valori di colesterolemia totale compresi tra 600 e 1200 mg/dl e livelli di colesterolemia LDL aumentati di sei volte rispetto ai valori normali. Nella forma eterozigote (HeFH) i livelli di colesterolemia totale sono compresi tra 350 e 550 mg/dl, mentre quelli di colesterolemia LDL sono raddoppiati o triplicati rispetto ai soggetti normali.

Le conoscenze sulle basi molecolari della FH si fondano sul lavoro di due ricercatori americani, Michel Brown e Joe Goldstein che, tra la fine degli anni 70 e l'inizio degli anni 80, hanno scoperto che la FH è causata da mutazioni nel gene che codifica per lo specifico recettore cellulare delle LDL (LDLR). Tali mutazioni sono in grado di ridurre la funzione di

questo recettore con conseguente diminuzione dell'*uptake* cellulare delle LDL ed aumento delle loro concentrazioni plasmatiche. Studi successivi hanno poi dimostrato che anche mutazioni in altri geni sono in grado di causare la FH. In particolare, quelle localizzate nel gene APOB che sono in grado di alterare il legame dell'apolipoproteina B con il LDLR, e le mutazioni con guadagno di funzione del gene PCSK9, una proteina che svolge un ruolo fondamentale nel regolare la disponibilità sulla superficie delle cellule del LDLR. Attualmente sono state rilevate oltre 1200 mutazioni nel gene LDLR a dimostrazione dell'enorme eterogeneità genetica della malattia. In Italia ne sono documentate 237 nel gene LDLR, 4 nel gene APOB e 3 nel PCSK9. Più in generale, è stato stimato che le mutazioni eterozigoti in LDLR, APOB e PCSK9 si trovano rispettivamente in >90%, ~5% e ~1% dei soggetti con HeFH.

Dal punto di vista clinico, la HoFH rappresenta la forma più grave di FH. Essa si manifesta fin dalla nascita ed i suoi principali segni clinici, quali gli xantomi cutanei e tendinei e l'arco corneale (Figura 1), possono comparire prima dei 10 anni di età. Inoltre questi pazienti mostrano una grave aterosclerosi coronarica che è causa di eventi ischemici fatali prima dei 30 anni di età.

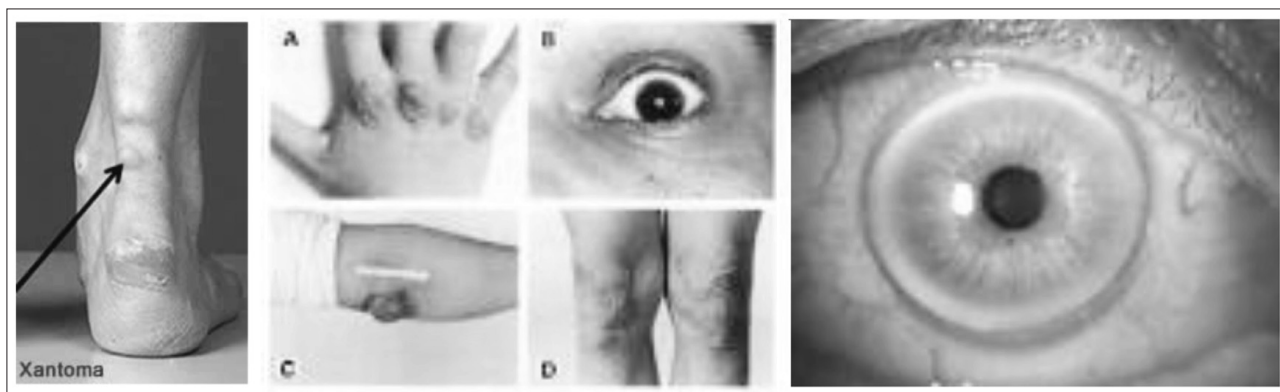


Figura 1. - Manifestazioni cliniche dell'ipercolesterolemia familiare.

Gli xantomi sono dovuti alla deposizione degli esteri del colesterolo LDL a livello dei macrofagi della cute e dei tendini. La deposizione è direttamente proporzionale alla gravità e alla durata dell'aumento dei livelli di colesterolo. Gli xantomi piani di colore giallastro, tipici della FHO, si sviluppano a livello della cute delle mani, della piega interdigitale tra il primo e secondo dito e a livello delle natiche. Gli xantomi tendinei interessano soprattutto i tendini achillei e i tendini estensori delle dita della mano. Si osservano anche xantomi tuberosi sottocutanei che si sviluppano principalmente a livello dei gomiti, xantomi subperiosteali a livello della tuberosità tibiale e dell'olecrano e xantelasmi a livello delle palpebre. Gli xantomi tendinei risultano duri alla palpazione e spesso sono confusi con l'osso sottostante; la cute sovrastante gli xantomi tendinei e subperiosteali presenta normale colorazione. L'arco corneale o arcus lipoidico è dovuto alla deposizione di cristalli di colesterolo a livello del limbus. Xantelasmi ed arco corneale non sono patognomonicamente di FH, in quanto si osservano anche in soggetti normolipemici e compaiono in alcune famiglie come un tratto genetico.

Nei soggetti portatori della variante HeFH l'ipercolesterolemia è meno grave e, sebbene possa essere presente in molti pazienti già dalla nascita, si accompagna alla comparsa più tardiva degli altri segni clinici. Lo xantoma del tendine di Achille si presenta infatti nel 50% dei soggetti entro i 30 anni di età e nel 70% entro i 40 anni.

In entrambe le forme di FH si possono manifestare ricorrenti attacchi di poliartrite a livello di caviglie, ginocchia, polsi ed articolazioni interfalangee prossimali. Nei soggetti omozigoti attacchi ripetuti di artrite possono determinare deformità croniche, costituendo così specifiche forme di disabilità.

L'aterosclerosi indotta dalla FH interessa primariamente il distretto coronarico ma può coinvolgere precocemente anche le carotidi, l'aorta addominale e l'asse arterioso femoro-popliteo-tibiale con aumentato rischio rispettivamente di ictus cerebri, aneurisma dell'aorta addominale ed arteriopatia obliterante periferica.

La deposizione degli esteri di colesterolo LDL avviene anche nei macrofagi della milza, nelle cellule del Kupffer, negli istiociti del midollo osseo e in analoghe cellule "scavenger" dei diversi organi. Frequente è la deposizione di colesterolo nella valvola aortica con conseguente sviluppo di stenosi aortica che può associarsi ad angina pectoris, sincope, morte improvvisa, e che può rendere necessaria la sostituzione valvolare. È stata talvolta osservata anche deposizione di colesterolo a livello della valvola mitralica con conseguenti fenomeni di stenosi o insufficienza.

### Prevalenza

La prevalenza stimata della HoFH nella popolazione generale è di circa 1:1.000.000 abitanti, mentre quella della HeFH è di circa 1:500 ed è maggiore in alcune regioni del mondo come Libano, Sud Africa e Quebec. Le stime di prevalenza risentono in larga misura della metodologia diagnostica utilizzata. Nel Copenhagen General Population Study [1], comprendente un campione non selezionato della popolazione generale di 69.016 partecipanti, la diagnosi

di HeFH è stata effettuata mediante i criteri del Dutch Lipid Clinic Network: in questo studio la prevalenza di individui con malattia "certa o probabile" è stata dello 0,73% (1/137), mentre quella di coloro con malattia "possibile" è stata del 6,3% (1/16). In Europa si stima quindi che questa condizione interessi quasi due milioni di persone, con tassi di prevalenza ancora più elevati in alcune sottopopolazioni.

### Diagnosi clinica e diagnosi molecolare

Per la diagnosi di FH sono stati proposti vari criteri, tra cui i più noti sono quelli del Simon Broome Register Group del Regno Unito (Figura 2) e del Dutch Lipid Clinic Network dell'Olanda (Figura 3). Entrambi i metodi diagnostici si basano su informazioni relative ai valori di colesterolemia nel probando e nei familiari, sulla presenza di manifestazioni cliniche cutanee e sulla datazione della comparsa degli eventi aterosclerotici.

L'ipercolesterolemia familiare deve essere differenziata da altre ipercolesterolemie secondarie a malattie sistemiche (diabete mellito, ipotiroidismo, insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica, sindrome di Cushing, porfiria acuta intermittente, colestasi, anoressia nervosa) o ad assunzione di farmaci (progestinici, steroidi anabolizzanti, corticosteroidi, ciclosporine, diuretici tiazidici, sertralina).

La diagnosi molecolare si basa sulla ricerca diretta del difetto genetico a carico del LDLR, dell'APOB e del PCSK9. Combinando i criteri clinici con i risultati dei test molecolari è emerso che fino al 40% dei soggetti con una diagnosi clinica di FH non presenta una mutazione causale rilevabile: in questi casi di diagnosi clinica non confermata da studi molecolari possono essere in gioco altri geni non ancora noti. D'altro canto, si sono anche osservati pazienti con documentato difetto genico ma con valori di colesterolo LDL inferiori a quelli considerati "soglia" per la malattia: in questi soggetti con diagnosi molecolare ma non clinica può essere predominante l'influenza di geni "protettivi" o di stili di vita favorevoli che attenuano l'espressione del fenotipo.

Critério	Descrizione
A	Col-Tot > 7.5 mmol/l (290 mg/dl) negli adulti o > 6.7 mmol/l (259 mg/dl) in soggetti < 16 anni, ovvero col-LDL > 4.9 mmol/l (189 mg/dl) negli adulti o > 4 mmol/l (155 mg/dl) in soggetti < 16 anni
B	Xantomi tendinei nel probando o parenti I grado
C	Analisi molecolare di una mutazione nel gene LDLR o APOB
D	Storia familiare d'infarto del miocardio prima dei 50 anni in parente di II grado, ovvero prima dei 60 in un parente di I grado
E	Storia familiare di livelli del col-Tot > 7.5 mmol/l (290 mg/dl) in parenti di I o II grado
<b>Diagnosi</b>	“definita” se sono contemporaneamente verificati i criteri A e B oppure A e C “probabile” se sono contemporaneamente verificati i criteri A e D oppure A e E

Figura 2. - Criteri del Simon Broome Register Group per la diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare.

Storia familiare		Punti
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
Storia clinica		
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
Esame fisico		
a) Xantoma tendineo		6
b) Arco corneale in un soggetto con <45 anni		4
Risultati biochimici (colesterolo LDL)		
>8,5 mmol/L (>325 mg/dL)		8
6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)		5
5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)		3
4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)		1
Analisi del DNA		
a) Mutazione causative nota nei geni <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>		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		

Figura 3. - Criteri del Dutch Lipid Clinic Network per la diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare.

### Ipercolesterolemia familiare e rischio cardiovascolare

Si ritiene che i soggetti affetti da HeFE non trattati presentino un rischio di morte per causa cardiovascolare maggiore di oltre 20 volte rispetto ai controlli [2]. Eventi coronarici fatali e non fatali sono presenti in circa la metà dei maschi prima dei 50 anni e nel 30% delle femmine prima dei 60 anni [3]. In una coorte norvegese di pazienti con FH analizzata nel periodo 1992-2010 [4], il rischio relativo di morte cardiovascolare rispetto ai soggetti

non portatori di FH è stato di 2.3 e 3.2 rispettivamente nei maschi e nelle femmine di età inferiore ai 70 anni, indipendentemente dalla terapia ipolipemizzante effettuata.

È importante rimarcare che gli usuali sistemi di calcolo o *scores* del rischio cardiovascolare (ad es. lo SCORE europeo, il Framingham Risk Score statunitense e le Carte italiane del progetto Cuore) non sono interamente applicabili ai soggetti con FH, di cui sottostimano il rischio cardiovascolare. Quindi, indipendentemente dal sistema di scoring impiegato e dal punteggio ottenuto, tutti i soggetti con FH al di sotto dei 40 anni di età dovrebbero essere considerati a rischio cardiovascolare molto elevato, essendo stati esposti ad alti livelli di colesterolo LDL sin dalla nascita.

Per facilitare la stratificazione del rischio cardiovascolare di questi pazienti possono essere utilizzate ulteriori rilevazioni con funzione di marker. Elevati livelli di Lp(a), ad esempio, aumentano significativamente il rischio di malattia cardiovascolare prematura in soggetti già a rischio molto elevato a causa della FH. Le Linee Guida 2012 di Prevenzione Cardiovascolare [5] dell'European Society of Cardiology (ESC) raccomandano che nei soggetti FH asintomatici o in quelli con una storia familiare poco chiara dovrebbe essere considerata la valutazione dell'aterosclerosi subclinica mediante apposite tecniche quali l'ecocolor doppler carotideo, la rilevazione dell'indice pressorio caviglia braccio o la ricerca delle calcio coronarico.

Nella valutazione del rischio di eventi cardiovascolari dei soggetti con FH riveste una particolare importanza l'effettiva sussistenza di una terapia con statine e il *timing* della sua instaurazione.



Nel Copenhagen General Population Study [1], la prevalenza di cardiopatia ischemica tra i partecipanti con FH certa/probabile era del 33% e solo il 48% dei soggetti con FH riceveva statine. L'aumento del rischio relativo di malattia coronarica nei soggetti con FH trattati con statine era di 9 volte (IC 95% 7-13 volte), mentre nei soggetti non in trattamento con statine era di 12 volte (IC 95% 9-16-volte). Da questi dati emerge che talvolta nei soggetti con FH la terapia con statina non solo non è instaurata, ma appare spesso tardiva e non adeguatamente potente per ridurre in modo efficace i valori di colesterolemia e migliorare la prognosi cardiovascolare.

### Metodologia dello screening per ipercolesterolemia familiare

Il Documento di Consenso ANMCO/SIMG/SISA del 2013 ha enunciato i principali criteri per guidare lo screening della FH a livello della popolazione generale, da condursi elettivamente nel contesto della Medicina Generale [6]. Sulla base di queste raccomandazioni lo screening della FH in bambini, adulti e famiglie andrebbe eseguito in caso di:

1. presenza di FH in membri della famiglia;
2. colesterolo plasmatico  $\geq 8$  mmol/L ( $\geq 310$  mg/dL) in un soggetto adulto o in un membro adulto della famiglia (o  $>95^\circ$  percentile per età e sesso specifico per il Paese);
3. colesterolo plasmatico  $\geq 6$  mmol/L ( $\geq 230$  mg/dL) in un bambino o in un bambino membro della famiglia (o  $>95^\circ$  percentile per età e sesso specifico per il Paese);
4. cardiopatia ischemica prematura nel soggetto ( $<55$  anni nei maschi e  $<60$  anni nelle femmine) o in un membro della famiglia ( $<55$  anni nei maschi e  $<60$  anni nelle femmine per i parenti biologici di primo grado ovvero genitori, fratelli e figli;  $<50$  anni nei maschi e  $<55$  anni nelle femmine nei parenti biologici di secondo grado ovvero nonni, zii, nipoti e fratellastri);
5. xantomi tendinei nel soggetto o in un membro della famiglia;
6. morte cardiaca improvvisa prematura in un membro della famiglia.

La probabilità più elevata di identificare la FH è associata a livelli molto elevati di colesterolo LDL e alla presenza di xantomi tendinei e/o cardiopatia ischemica prematura in un familiare. Per la diagnosi clinica di FH andrebbe utilizzato il Dutch Lipid Clinic Network dopo avere escluso le cause secondarie di ipercolesterolemia, e costruendo il pedigree familiare completo dei valori di colesterolemia e dell'età di comparsa nel singolo soggetto di eventuali eventi cardiovascolari. Negli individui con diagnosi certa o probabile di FH e particolarmente in quelli con xantomi e con colesterolo plasmatico elevato in aggiunta a storia familiare positiva per cardiopatia ischemica è fortemente raccomandato il test genetico. Quando viene identificata una mutazione causativa in un paziente, dovrebbero essere sottoposti a test genetico anche i suoi familiari di primo grado. Possono quindi essere presenti tre situazioni: 1) positività

del test genetico e presenza dei criteri clinici: diagnosi confermata; 2) criteri clinici suggestivi di FH ma test genetico negativo: diagnosi clinica senza mutazione; 3) test genetico positivo in assenza di criteri clinici: mutazione senza diagnosi clinica, ovvero una condizione che esclude una diagnosi definitiva di FH ma che necessita di monitoraggio ogni 2-5 anni dei livelli di colesterolo.

### Strategie e target di intervento

Tutti i soggetti con FH e le loro famiglie devono essere oggetto di un intervento strutturato di counseling per la correzione dello stile di vita, che comprenda l'ambito del fumo, della dieta e dell'attività fisica. L'abolizione del fumo è imperativa e si può avvalere del supporto di programmi e centri specializzati, eventualmente anche con terapia farmacologica specifica. In particolare, vista la precoce esposizione ad elevati valori di colesterolemia LDL, i bambini e i giovani adulti devono essere oggetto di specifiche iniziative per contrastare l'inizio dell'abitudine tabagica. La dieta dei soggetti con FH deve essere particolarmente ridotta nei quantitativi di colesterolo e grassi saturi e finalizzata a un accurato controllo del peso corporeo. L'attività fisica è sicuramente indicata, anche se non sembra esserci una precisa correlazione tra quantità di esercizio fisico praticato e riduzione del colesterolo LDL; piuttosto, l'esercizio fisico sembra esplicare un certo ruolo nell'incremento della frazione HDL unitamente a una riduzione dei trigliceridi [7].

La terapia con farmaci ipolipemizzanti deve essere iniziata contestualmente alla diagnosi negli adulti, mentre nei bambini è generalmente raccomandata a partire dall'età di 8-10 anni, insieme a modifiche dello stile di vita.

Vengono raccomandati i seguenti target di colesterolo LDL nei pazienti con FH, in accordo con le linee guida EAS/ASC: 1. bambini  $<3,5$  mmol/L ( $<135$  mg/dL); 2. adulti  $<2,5$  mmol/L ( $<100$  mg/dL) (34); 3. adulti con cardiopatia ischemica o diabete  $<1,8$  mmol/L ( $<70$  mg/dL). In caso di difficile raggiungimento dei target per valori iniziali di colesterolo molto elevati, viene consigliato come obiettivo almeno una riduzione del 50%.

Le priorità nella scelta delle classi terapeutiche dovrebbero essere le seguenti:

- Bambini  $<14$  anni:
  1. statine
  2. ezetimibe
  3. resine sequestranti gli acidi biliari
  4. terapia di combinazione.

Le statine per i bambini  $<14$  anni dovrebbero essere solo quelle indicate come più sicure sulla base delle evidenze dei trials.
- Adulti e adolescenti con età superiore a 14 anni:
  1. statina ad alta efficacia alla massima dose
  2. ezetimibe
  3. resine sequestranti gli acidi biliari
  4. fibrati (se trigliceridi elevati)
  5. LDL aferesi negli omozigoti (anche di età  $<14$  anni) e negli eterozigoti con CHD resistenti al trattamento
  6. nuove terapie.

La massima dose tollerata di statina ad alta efficacia deve essere iniziata alla diagnosi e la terapia deve essere proseguita indefinitamente. Recentemente, il possibile ruolo diabetogenico di una prolungata terapia statinica proprio nei soggetti con FH è stato significativamente ridimensionato [8]. È noto che nonostante l'utilizzo delle più alte dosi di statine ad alta efficacia, molti soggetti con FH non raggiungono i target previsti di LDL con la sola monoterapia, per cui l'implementazione di associazione statina/ezetimibe rappresenta spesso una valida opzione terapeutica, in grado di ridurre il colesterolo LDL fino al 60-70%. Per i soggetti a rischio molto elevato con cardiopatia ischemica nota o diabete di tipo 2 e con colesterolo LDL al di sopra di 1,8 mmol/L (70 mg/dL) può essere considerata l'aggiunta di una resina sequestrante gli acidi biliari (colestiramina, colestipolo o colesvelam) come terzo farmaco. Negli individui FH con elevati trigliceridi e/o basso colesterolo HDL, o con livelli di trigliceridi superiore a 5 mmol/l (>500 mg/dL) può essere considerata una combinazione di statina ad alta efficacia alla massima dose con fibrati, soprattutto fenofibrato. In individui con FH ad altissimo rischio cardiovascolare e mancato raggiungimento dei target di colesterolo con le tre opzioni precedentemente descritte può essere considerata la procedura di LDL-afèresi.

Tra le nuove strategie terapeutiche che si stanno affacciando all'orizzonte, sono da segnalare quattro classi di nuovi agenti ipolipemizzanti: 1) gli anticorpi monoclonali diretti contro PCSK9, che riducono il colesterolo LDL fino al 60-70% e Lp(a) fino al 20% in soggetti HeFH trattati con statine; 2) l'oligonucleotide anti-senso mipomersen che agisce riducendo la produzione epatica di apolipoproteina B attraverso la degradazione del suo mRNA, con conseguente riduzione della produzione di tutte le lipoproteine aterogene; 3) lomitapide, che inibisce la proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi interferendo nell'assemblaggio epatico e nella secrezione delle VLDL; 4) gli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo (anacetrapib e evacetrapib), che riducono il trasferimento degli esteri del colesterolo dalle HDL alle particelle contenenti apolipoproteina B (chilomicroni, VLDL, LDL e lipoproteina).

### L'ipercolesterolemia familiare in Cardiologia Riabilitativa e Preventiva

La FH costituisce sicuramente un ambito di notevole interesse durante il percorso di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva, nel quale viene effettuato un significativo sforzo per valutare il rischio cardiovascolare del paziente e ottimizzare la terapia di cardioprotezione. Mancando dati specifici sulla prevalenza e sul peso prognostico della FH in questo contesto clinico, potremmo evidenziare speculativamente alcune situazioni tipo:

- 1) il paziente con evento coronarico precoce, soprattutto se con scarsa rappresentazione di altri fattori di rischio oltre l'ipercolesterolemia;
- 2) il paziente con elevati valori residui di colesterolo anche dopo instaurazione di una "consueta" prima linea di farmaci ipolipemizzanti;

- 3) Il paziente con plurime recidive di eventi coronarici o con accentuata polidistrettualità della malattia aterosclerotica.

In queste situazioni non sarebbe del tutto fuori luogo considerare sistematicamente l'eventuale coesistenza di una FH, tenendo presente il modesto sforzo diagnostico richiesto, inizialmente limitato a una più accurata anamnesi familiare e alla ricerca di specifici reperti obiettivi. Inoltre, nell'ambito dell'offerta diagnostica di una moderna struttura di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva sarebbe appropriato offrire a pazienti altamente selezionati un percorso strutturato di analisi molecolare, come avviene per altre patologie familiari ad elevato rischio cardiovascolare (ad esempio cardiopatie aritmogene o miocardiopatie ipertrofico/dilatative).

L'implementazione di registri specifici e la diffusione territoriale delle evidenze ottenute potrebbe costituire un valido strumento di lavoro per valutare adeguatamente il problema, incrementare le competenze degli operatori sanitari e predisporre idonei percorsi di continuità assistenziale. Il network GICR-IACPR ha già in passato validato questo percorso in parallelo nel quale un'istanza di ricerca osservazionale si sposa con un intento di formazione e didattica: l'ipercolesterolemia familiare, paradigma di elevato rischio cardiovascolare e necessità di intervento di cura intensivo, potrebbe rappresentare un nuovo ambito di impegno.

### Riassunto

*L'Ipercolesterolemia Familiare (FH), nella sua forma omozigote (HoFH) ed eterozigote (HeFH) è una dislipidemia su base genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da livelli di colesterolo totale ed LDL molto elevati, che pone i soggetti affetti ad elevato rischio di aterosclerosi precoce ed eventi cardiovascolari acuti. La prevalenza stimata della HoFH nella popolazione generale è di circa 1:1.000.000 abitanti, mentre quella della HeFH è di circa 1:500. L'approccio clinico (tra i più noti i criteri del Dutch Lipid Clinic Network) e quello molecolare (ricerca diretta del difetto genetico a carico di LDLR, APOB e PCSK9) sono entrambi utilizzati per confermare la diagnosi di FH nel probando e ricercare ulteriori casi nella famiglia. Le evidenze disponibili attestano il sottotrattamento dei pazienti con FH: ritardi nell'inizio della terapia, utilizzo di farmaci non completamente efficaci nel ridurre i livelli di colesterolemia e inadeguata prevenzione degli eventi cardiovascolari rappresentano i principali problemi. La FH potrebbe costituire uno specifico campo di interesse in Cardiologia Riabilitativa e Preventiva.*

*Parole chiave: ipercolesterolemia familiare, cardiologia riabilitativa, prevenzione.*

### Bibliografia

1. 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: 3956-3964.

2. Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S. The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1935-47.
3. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262-8.
4. Mundal Sarancic M, Ose L, *et al.* Mortality Among Patients With Familial Hypercholesterolemia: A Registry-Based Study in Norway, 1992-2010. *J Am Heart Assoc* 2014; 3:e001236 doi:10.1161/JAHA.114.001236
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635-701.
6. Averna M, Brignoli O, Bucci M, Calandra S, Fellin R, Filippi A, Sessa A, Uguccioni M per ANMCO, SIMG e SISA. Linee guida cliniche per la prevenzione della cardiopatia ischemica nella ipercolesterolemia familiare. *Giornale Italiano di Arteriosclerosi* 2013; Suppl. 1: 1-34.
7. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, *et al.* Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR (Part II). *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19(5): 1005-1033.
8. Skoumas J, Lontou C, Chrysohoou C, *et al.* Statin therapy and risk of diabetes in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 2014; 237: 140-145.