

FoRiSIE Winter School in Clinical Endocrinology

8-11 gennaio 2020 - Roma



Iperlipidemie Primitive

Susanna Morano

Dipartimento di Medicina Sperimentale



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

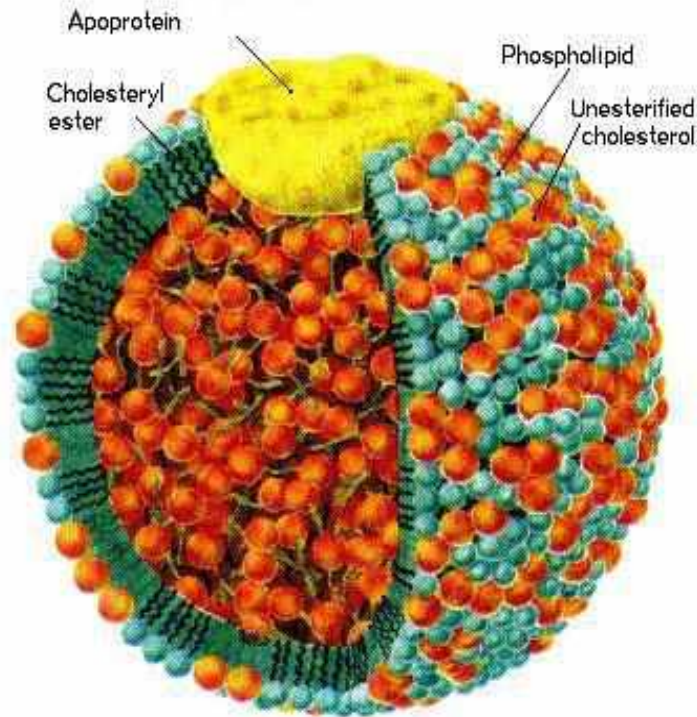


UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Iperlipidemie

Condizioni cliniche caratterizzate da alterazioni qualitative e/o quantitative delle **lipoproteine plasmatiche**

Lipoproteine



- Qualsiasi **proteina coniugata con molecole lipidiche** quali fosfolipidi, trigliceridi o colesterolo
- Rappresentano la **principale forma di trasporto dei lipidi** nel sangue e alcune di esse sono presenti nelle membrane biologiche

Lipoproteine: Composizione



	CM	VLDL	IDL	LDL	HDL
Principale Apoproteina	B-48	B-100	B-100	B-100	A-I
Principale Lipide	TG	TG	CE	CE	CE
	elevato rapporto lipidi/proteina; ricchi in trigliceridi esogeni	ricche in trigliceridi endogeni		ricche in esteri di colesterolo	elevato rapporto proteine/ lipidi

CM= chilomicroni

VLDL= very low density lipoprotein

IDL= intermediate density lipoprotein

TG=trigliceridi

CE= esteri del colesterolo

LDL= low density lipoprotein

HDL= high density lipoprotein

Funzioni delle Lipoproteine

Lipoproteine	Funzioni
Chilomicroni	Sono le lipoproteine che compaiono in circolo <u>a seguito di un pasto</u> . Trasportano i grassi esogeni (assunti con la dieta) dall'intestino tenue alle sedi di utilizzo e di deposito
VLDL	Sono i principali carrier dei trigliceridi endogeni e del colesterolo epatico , che trasportano alle sedi di impiego o di deposito
IDL	Sono i principali prodotti della degradazione delle VLDL
LDL	Generate dalle IDL, trasportano il 60-70% del colesterolo del sangue verso i tessuti periferici
HDL	Trasportano il 20-30% del colesterolo del sangue verso il fegato per l'escrezione. <u>Trasporto inverso del colesterolo</u>

Classificazione eziologica delle Iperlipidemie

1. Primitive (90%)

- **Monogeniche:** trasmissione autosomica dominante o recessiva
- **Poligeniche:** interazione di più geni

2. Secondarie (5-10%)

- Ipotiroidismo
- Epatopatie colestatiche (es. cirrosi biliare primitiva)
- Deficit di GH
- Sindrome nefrosica
- Diabete mellito
- Gammopatie
- Patologie autoimmuni (es. LES)
- Abuso di alcool
- Farmaci (terapia HIV, corticosteroidi, tamoxifene, estrogeni, beta-bloccanti, diuretici tiazidici, antipsicotici)

Ipercolesterolemia

Dislipidemia mista

Ipertrigliceridemia

Classificazione fenotipica delle Iperlipidemie (Fredrickson)

FENOTIPO	Lipoproteine in eccesso	Nome generico
I	Chilomicroni	Iperlipidemia esogena
IIa	LDL	Ipercolesterolemia
IIb	LDL+VLDL	Iperlipidemia combinata
III	Beta-VLDL (IDL)	Malattia a banda larga
IV	VLDL	Iperlipidemia endogena
V	VLDL+chilomicroni	Iperlipidemia mista

La classificazione di Fredrickson dimostra alcuni limiti nella pratica clinica, infatti, **non da informazioni circa l'anomalia genetica di cui è espressione**; lo stesso fenotipo si può ritrovare in malattie genetiche diverse e, per converso, la stessa malattia genetica può manifestarsi con fenotipi diversi

IPERLIPIDEMIE PRIMITIVE

Classificazione genetica

Dislipidemia	Trasmissione	Difetto metabolico	Difetto genetico
Ipercolesterolemia familiare (FH)	Autosomica dominante	Ridotto <u>catabolismo</u> delle LDL	- <i>LDLR</i> (FH classica) - <i>APOB</i> (Ipercolesterolemia da ApoB difettiva familiare, FDB) - <i>PCSK9</i> (Ipercolesterolemia familiare tipo 3, FH3)
Ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH)	Autosomica recessiva	Ridotto <u>catabolismo</u> delle LDL a livello epatico	<i>LDLRAP1</i>
Beta-sitosterolemia	Autosomica recessiva	Aumentato assorbimento degli steroli vegetali	<i>ABCG5, ABCG8</i>
Ipercolesterolemia poligenica	Multifattoriale	<u>Aumentata produzione e/o ridotto catabolismo</u> delle LDL	Interazione tra fattori genetici e ambientali multipli
Iperlipidemia familiare combinata	Non nota	Aumentata produzione di ApoB e VLDL	Ignoto
Ipetrigliceridemia familiare	Autosomica dominante	<u>Aumentata produzione e/o ridotto catabolismo</u> delle VLDL	<i>LPL, APOAV, LIMF1, GPIHBP1</i>
Sindrome chilomicronemica	Autosomica recessiva	<u>Ridotto catabolismo</u> dei chilomicroni	<i>LPL, APOAV, APOCII, LIMF1, GPIHBP1</i>
Disbetalipoproteinemia familiare	AR/AD	<u>Ridotto catabolismo</u> dei remnants e delle IDL	Coesistenza tra apoE non funzionali e una causa secondaria e/o primitiva di iperlipidemia

La classificazione genético-metabolica suddivide le iperlipemie sulla base del difetto genetico che le determina

IPERLIPIDEMIE PRIMITIVE

Classificazione fenotipica/clinica

Sindrome	Fenotipo	Rischio CHD	Pancreatite
Ipercolesterolemia familiare	IIa	++++	-
Iperlipidemia familiare combinata	IIa, IIb, IV	++	-
Ipercolesterolemia poligenica	IIa	+	-
Ipertrigliceridemia familiare	IV, V	+	++
Sindrome chilomicronemica	I	+	++

È importante una corretta definizione fenotipo/clinica per una valutazione prognostica e terapeutica adeguata

Classificazione fenotipica

1. Ipercolesterolemie

- Ipercolesterolemia familiare (FH)
- Ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH)
- Sitosterolemia
- Ipercolesterolemia poligenica

2. Ipertrigliceridemie

- Ipertrigliceridemia familiare
- **Sindrome chilomicronemica** (deficit familiare di lipoproteinlipasi, deficit familiare di apoproteina CII)

3. Iperlipidemie miste

- Iperlipidemia familiare combinata (FCHL)
- Disbetalipoproteinemia familiare (iperlipoproteinemia familiare tipo III)

Ipercolesterolemie

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (FH)

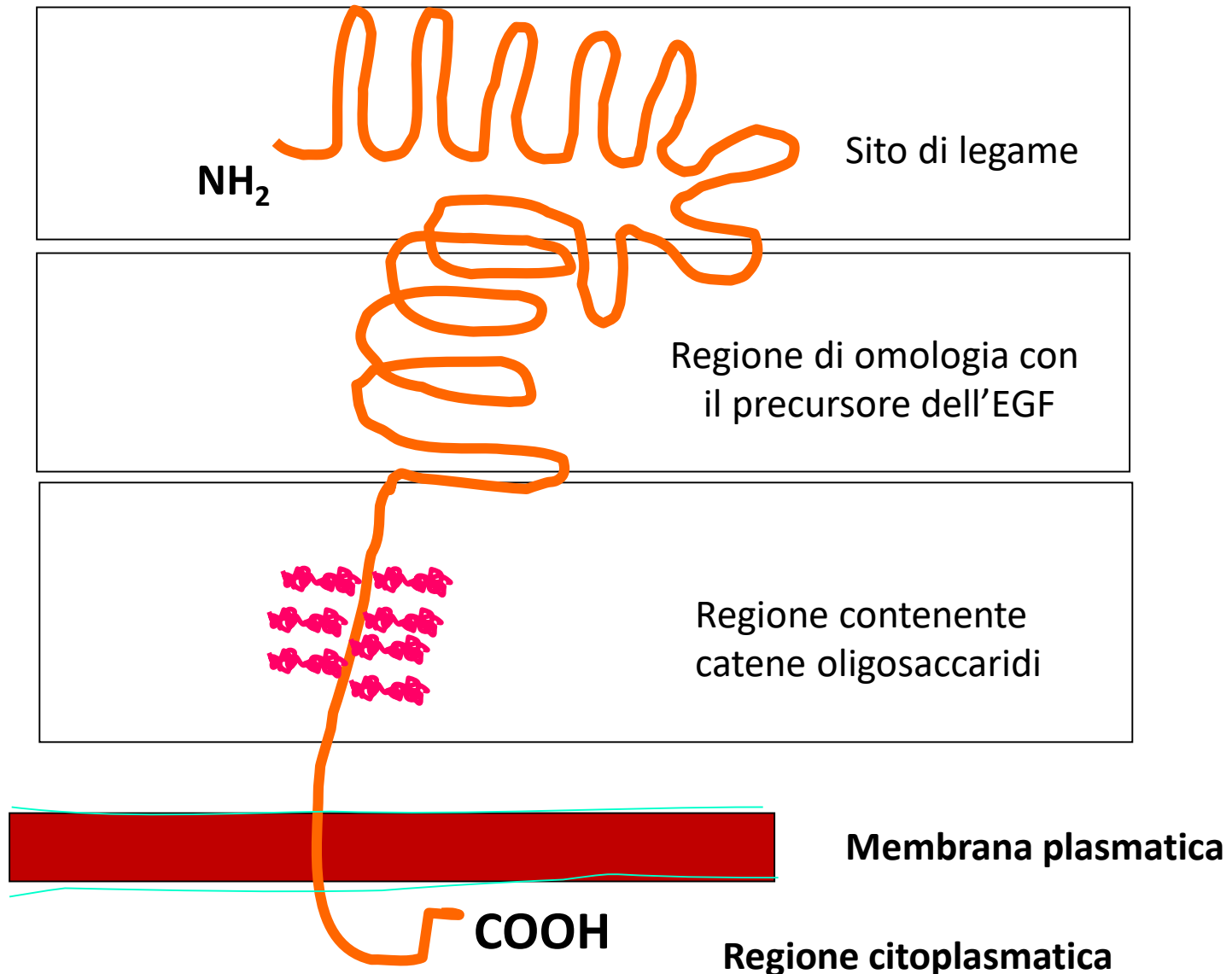
- Malattia genetica, **trasmissione autosomica co-dominante**
- Difetto di funzione del **recettore che lega le LDL (LDLR)**

Forma omozigote (HoFH): più rara (1:1 milione) ma più severa, assenza di LDLR

Forma eterozigote (HeFH): più frequente (1:250-300), attività recettoriale di LDLR è ridotta del 50%

- **Fenotipo IIA, LDL-C > 190 mg/dL**
- **Altissimo rischio cardiovascolare (>4-10 volte)**

Rappresentazione schematica del LDLR



IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (FH)

Prevalenza 0.2% Europa ed America, 1% in Sudafrica, Canada francese e Libano.

Mutazione autosomica dominante **del gene** (cromosoma 19) che codifica per il **recettore Apo B100** (>1000 mutazioni).

Attività recettoriale 50% in eterozigosi e 0% in omozigosi o doppia eterozigosi

Le mutazioni sono generalmente «nonsense» e possono comportare:

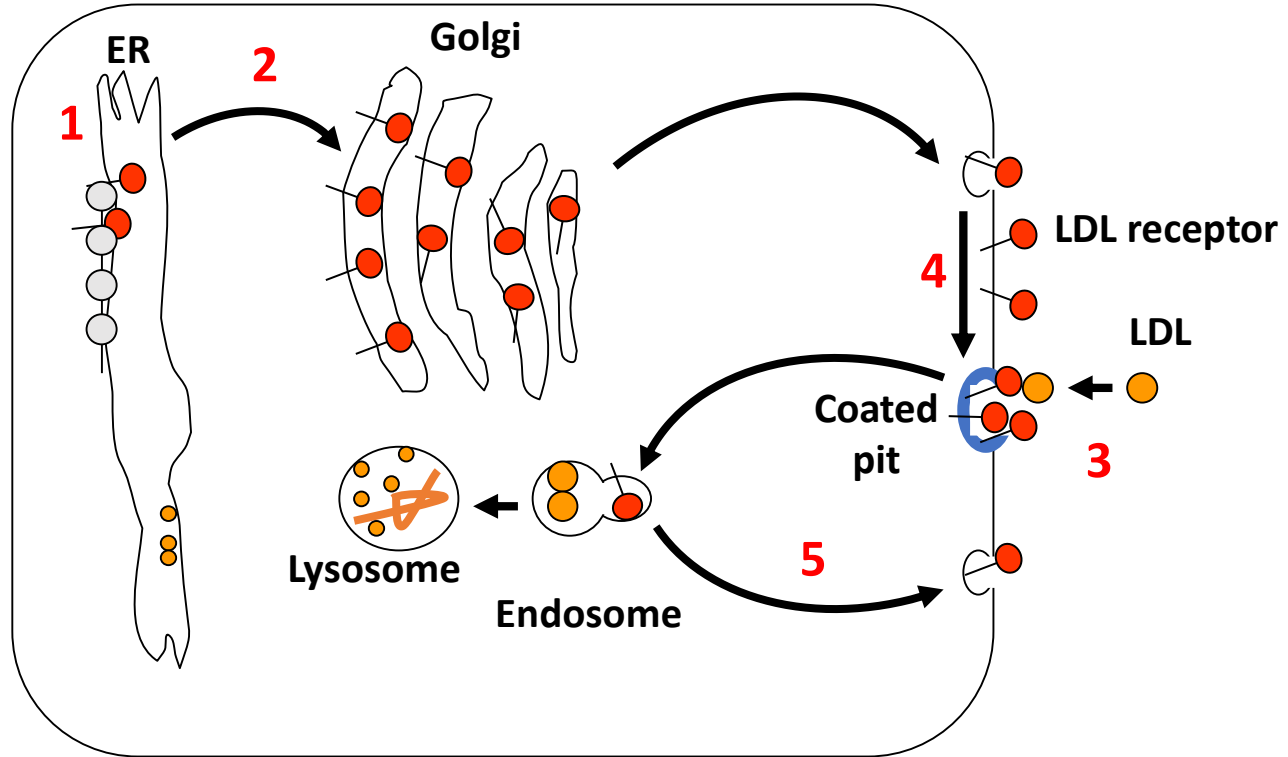
- Mancata sintesi proteina recettoriale
- Mancata maturazione nel Golgi
- Incapacità a legare le LDL
- Assenza di internalizzazione recettore/LDL
- Mancato riciclo recettore



Ridotto catabolismo recettoriale delle LDL

CLASSES OF MUTATIONS AT THE LDL RECEPTOR LOCUS

Hobbs et al. (1990)
Ann. Rev. Genet. 24,
133-170.



MUTATION CLASS	SYNTHESIS	TRANSPORT	BINDING	INTERNALIZATION	RECYCLING
1	X				
2		X			
3			X		
4				X	
5					X

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (FH)

Altre forme di ipercolesterolemia familiare sono rappresentate da:

- **Ipercolesterolemia da ApoB difettiva familiare (FDB):**
 - Autosomica dominante
 - Mutazioni nel gene **APOB**
 - Alterata struttura dell'Apoproteina B100 → ridotta affinità di legame delle LDL per LDLR e ridotto catabolismo delle LDL
 - Manifestazione clinica più lieve (livelli inferiori di CT, xantomi tendinei meno frequenti)
- **Ipercolesterolemia familiare tipo 3 (FH3):**
 - Autosomica dominante
 - Mutazioni nel gene **PCSK9** (gain-of-function)
 - Accelerata degradazione della proteina LDLR → ridotto catabolismo delle LDL nel fegato

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE (FH)

DIAGNOSI

- **Laboratorio:** \uparrow CT e \uparrow LDL-C >190 mg/dL
- **Clinica:** storia clinica di *MCV in età precoce, xantelasmi, xantomatosi cutanea e tendinea* (tendini d'Achille, articolazioni metacarpo-falangee), *arco corneale*
- **Indagine familiare** (familiari I grado): **familiarità positiva** per ipercolesterolemia e MCV in età precoce (<55 anni nell'uomo e <60 anni nella donna)
- **Test genetico:** ricerca delle mutazioni in *LDLR, APOB, PCSK9* (diagnosi di certezza)

Arco corneale



Xantelasmi



Xantomi tendinei



**La diagnosi clinica è facilitata dall'utilizzo di alcuni score clinici quali il
Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS)**

	Punti
Storia familiare	
a. Parenti di primo grado con 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. Soggetti < 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 (LDL-C)	
>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 causativa nota nei geni	8

Diagnosi certa: score > 8

Diagnosi probabile: score tra 6 e 8

Diagnosi possibile: score tra 3 e 5

Diagnosi improbabile: score tra 0 e 2

LINEE GUIDA ESC/EAS 2019

Rischio	Situazioni
Molto alto ↓LDL-C ≥50% LDL-C <55 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">• ASCVD:<ol style="list-style-type: none">1. Documentata clinicamente: precedenti sindromi coronariche acute (IMA o angina instabile), angina stabile, rivascolarizzazione coronarica (angioplastica, by-pass, altre procedure), ictus e TIA, arteriopatia periferica2. Documentata in modo inequivoco all'imaging: reperti noti per essere predittivi di eventi clinici, come placca significativa alla coronarografia o alla TC (malattia coronarica multi-vasale con due arterie epicardiche maggiori con stenosi > 50%) o all'eco-doppler carotideo• DM con danno d'organo o almeno tre fattori di rischio maggiori, o esordio precoce di DM tipo 1 di lunga durata (> 20 anni)• Severa nefropatia cronica (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²)• Rischio di CVD fatale a 10 anni ≥ 10% calcolato con SCORE• FH <u>con</u> ASCVD o un altro fattore di rischio maggiore
Alto ↓LDL-C ≥50% LDL-C <70 mg/dL	<ul style="list-style-type: none">• Singoli fattori di rischio marcatamente elevati, in particolare CT > 310 mg/dL, LDL > 190 mg/dL, PA ≥ 180/110 mmHg• FH <u>senza</u> altri fattori di rischio maggiori• DM senza danno d'organo, con durata DM ≥ 10 anni o altro fattore di rischio associato• Nefropatia cronica moderata (eGFR 30-59 mL/min/1.73 m²)• Rischio di CVD fatale a 10 anni ≥ 5% e < 10% calcolato con SCORE
Moderato	<ul style="list-style-type: none">• Diabetici giovani (DM tipo 1 < 35 anni; DM tipo 2 < 50 anni) con DM di durata < 10 anni, senza altri fattori di rischio• Rischio di CVD fatale a 10 anni ≥ 1% e < 5% calcolato con SCORE
Basso	<ul style="list-style-type: none">• Rischio di CVD fatale a 10 anni < 1% calcolato con SCORE

ASCVD: Patologia CV aterosclerotica

IPERCOLESTEROLEMIA POLIGENICA

- È la forma **più comune** di ipercolesterolemia
- Interazione di **più geni** con **fattori ambientali**
- **Distribuzione unimodale** della colesterolemia all'interno della famiglia, con livelli moderatamente elevati (**CT < 300 mg/dL**)
- Si associa ad una **ridotta espressione del LDLR** con aumento dei livelli di LDL-C in circolo
- Xantomatosi tendinea assente
- **Fenotipo IIA, LDL-C > 160 mg/dL** (rapporto CT/TG > 1.5)

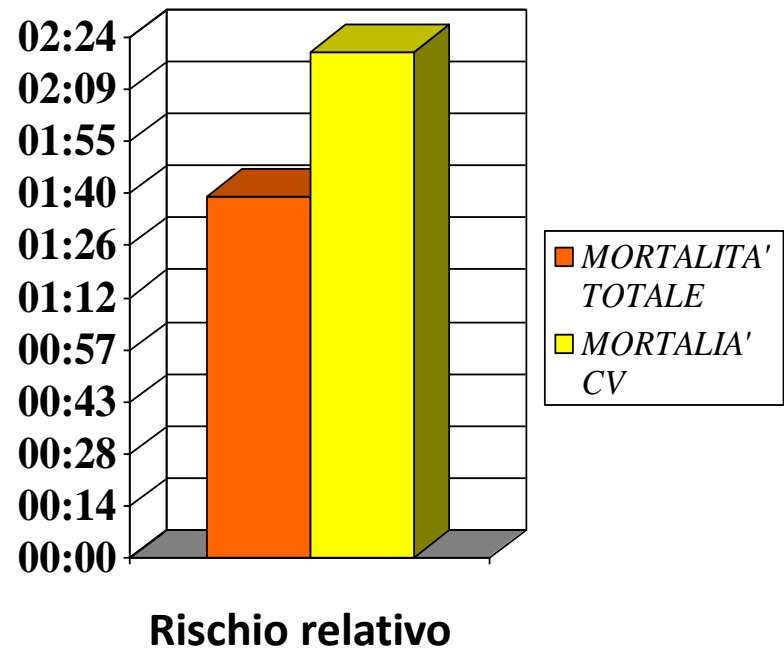
L'ipercolesterolemia poligenica non rientra nelle forme di iperlipemia per le quali la nota 13 prevede la rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti

Dislipidemie miste

IPERLIPEMIA FAMILIARE COMBINATA (FCHL)

- **Poligenica** (geni non noti)
- Molto comune: **prevalenza 1-2%** nella popolazione generale
- **10-20%** di tutti gli eventi coronarici acuti sono associati alla FCHL
- **50-70%** dei casi di CHD familiare prematura sono associati alla FCHL

Rischio a 20 anni in probandi con FCHL rispetto a familiari sani



IPERLIPEMIA FAMILIARE COMBINATA (FCHL)

Criteria diagnostici Nota 13 025.272.2

LDL-C > 160 mg/dL e/o Trigliceridi >200 mg/dL

+

Familiarità di I grado per ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia

OPPURE

(In assenza di informazioni familiari di I grado)

Presenza anamnestica o clinica o strumentale nel probando di
arteriosclerosi precoce + dislipidemia con fenotipo variabile

Criteria diagnostici accessori

Steatosi epatica

Iper ApoB > 90 mg/dl

BMI < 28 Kg/m²

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIARE (TIPO III)

- **Malattia dalla banda larga** (aspetto al lipidogramma)
- Molto rara: prevalenza 1:10.000 (recessiva)
- Presenza di un'isoforma dell'Apoproteina E con ridotta affinità per il recettore specifico (ApoE2) → difettoso catabolismo dei remnants dei chilomicroni e delle IDL con formazione di particelle intermedie ricche di ApoE2
- **Fenotipo III: CT >300 mg/dL e TG >400 mg/dL**
- Segno patognomonico: **xantomatosi palmare** (strie giallastre che contornano le pliche del palmo della mano)
- **Altissimo rischio di MCV in età precoce**

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIARE (TIPO III)

Clinica : Età media esordio 38-40 anni

xantomi striati piani

xantomi tuberosi

Diagnosi: Clinica + CT e TG >300 mg/dL

Siero torbido (raro chilomicronemia)

Larga banda β (β -VLDL+LDL)

Genotipo apo E2/E2



Ipertrigliceridemie

IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE

- **Autosomica dominante** (difetto genetico non noto, **mutazioni in eterozigosi di *LPL***)
- Prevalenza 0.1-1 % (4°-5° decade)
- **Aumentata sintesi epatica di VLDL** e/o difetto parziale della LPL (mutazione monogenica)
- **Fenotipo tipo IV, V:**
 - **TG 250-800 mg/dL**, > 1.000 mg/dL se cause di secondarietà associate (dieta ricca CHO, abuso alcol, estroprogestinici, DM, ipotiroidismo) (fenotipo V)
 - **CT e LDL-C generalmente normali** (rapporto CT/TG 0.2-1)
 - **HDL-C ridotto**
 - Siero torbido, incremento banda pre-beta

IPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIARE

Clinica :

asintomatica

se coesiste chilomicronemia: xantomatosi cutanea eruttiva, epato-splenomegalia e *rischio di pancreatite*

CVD rischio aumentato



SINDROME CHILOMICRONEMICA

- **Autosomica recessiva** (genitori normo-TG)
- Rara: prevalenza 1:1 000 000
- **Deficit di LPL** (causa più frequente) → ridotto catabolismo dei trigliceridi e delle lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL e chilomicroni)
- **Fenotipo I:**
 - **TG >1000 mg/dL** + presenza di chilomicroni nel sangue a digiuno
 - Valori bassi di HDL-C e LDL-C (e ApoB)
- Età di insorgenza: età pediatrica
- Clinica: dolore addominale ricorrente, xantomatosi cutanea eruttiva, *lipemia retinalis*, epato-splenomegalia
- Elevato rischio di **pancreatite acuta**

SINDROME CHILOMICRONEMICA

LPL DEFICIENCY (LPLD)

LPLD symptoms are recurrent abdominal pain and pancreatitis

Signs and symptoms*

- Abdominal pain (recurrent attacks since childhood)
- Recurrent acute pancreatitis
- Hepatosplenomegaly
- Eruptive cutaneous xanthomata
- Plasma lactescence (bedside diagnosis)
- Lipaemia retinalis

Eruptive cutaneous xanthoma



Lactescent (milky appearance) serum separated from red blood cells in serum separator tube



Laboratory signs

- Plasma TG concentrations >2000 mg/dL in the untreated state

*Severity correlates with degree of chylomicronaemia

Pancreatitis attacks are life-threatening complications of LPL Deficiency

- **Mortality rates**

- Approximately 5-6% overall^{1,2}
- 17% for necrotising pancreatitis¹
- 30% for infected necrotising pancreatitis¹

- **Signs and symptoms**

- Severe epigastric pain radiating to the back³
- In severe cases, development of a systemic inflammatory response syndrome, multi-organ failure (in particular pulmonary insufficiency, renal failure and shock) and septic complications¹

- **Late complications associated with a clinical history of recurrent acute pancreatitis attacks¹**

- Chronic pancreatitis and pancreatic (exocrine) insufficiency
- Pancreatic cancer
- Diabetes

1. Bruno MJ. *Eur Gastroenterol Hepatol Rev.* 2010;6:48-53.
2. Rebours V, et al. *Gut.* 2009;58:97-103.
3. Banks PA, et al. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:2379-400.

Proposed mechanism for acute pancreatitis in LPLD patients

- 1. Failure to metabolise CMs contributes to blocked pancreatic capillaries due to:**
 - Aggregation of large CMs
 - Blood hyperviscosity and impaired blood flow
- 2. Disruption of acinar cells causes exposure of TG to pancreatic lipase**
- 3. Enzymatic degradation of TGs with subsequent release of free fatty acids leads to further acinar cell damage, reinforced by the release of inflammatory mediators and free radicals**



Pancreatitis

CM=Chylomicrons

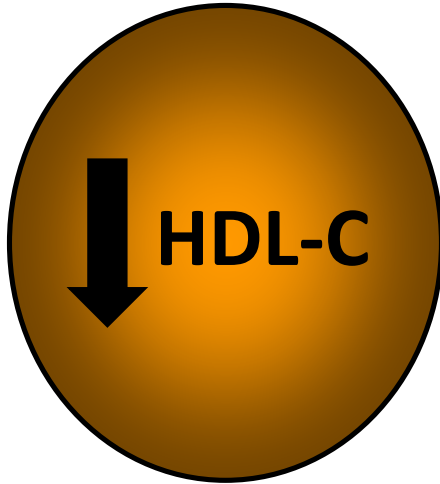
TG = Triglycerides

LPLD=Lipoprotein Lipase Deficiency

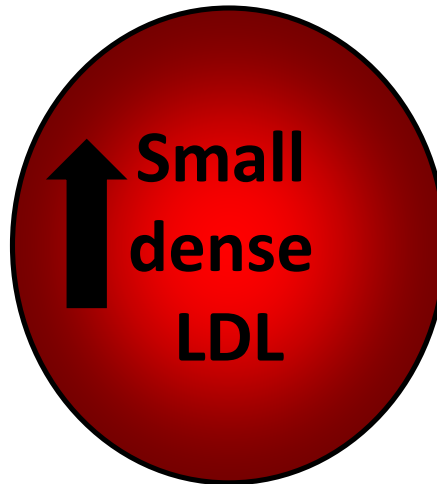
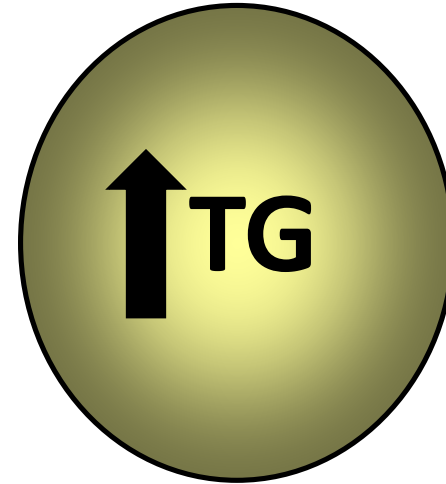
DISLIPIDEMIA ATEROGENA

- **Ipertrigliceridemia a genetica complessa** (cause genetiche sconosciute)
- **Alterazioni del pattern lipidico:**
 - **↑TG (> 150 mg/dL)**
 - **↓HDL-C** (<40 mg/dL nei maschi, <50 mg/dL nelle femmine)
 - **↑LDL piccole e dense**
 - **↑ Apo B (> 90 mg/dL)**
 - **↑ non HDL-C**
- Dislipidemia tipica della **sindrome metabolica**
- **Aumento della sintesi epatica di VLDL** secondaria ad un aumentato afflusso al fegato di acidi grassi provenienti dal tessuto adiposo
- Aumento del **rischio CV**

Atherogenic Lipoprotein Profile



3 to 6 times
Increased
CAD Risk



SINDROME METABOLICA (IDF-ADA 2005)

Obesità centrale (CV \geq 94 cm nei maschi; \geq 80 cm nelle femmine)

+ 2 o più dei seguenti disordini:

- Glicemia a digiuno \geq 100 mg/dL
- PA \geq 130/85 mmHg
- **TG \geq 150 mg/dL**
- **HDL-C $<$ 40 mg/dL nei maschi; $<$ 50 nelle femmine**



Diagnosi della dislipidemia aterogena

Iper TG > 150 mg/dL

Escludere altre possibili cause

- **Obesità**
- **Ipotiroidismo (TSH)**
- **Farmaci**
- **IGT (OGTT)**
- **DMT2**
- **IRC**

Diagnosi di MetS

- **FCHL, MetS (ATP III)
(TG <500 mg/dL)**
- **Disbetalipoproteinemia
(TG 500-1000 mg/dL)**
- **IperTG Familiare
(TG >1000 mg/dL)**

IPERLIPIDEMIE PRIMITIVE

Take home message

- 1. Definizione del fenotipo lipoproteico**
- 2. Esclusione delle principali forme secondarie**
- 3. Esame clinico**
- 4. Indagine familiare**
- 5. Test genetico**

IPERLIPIDEMIE PRIMITIVE

Perché è importante la diagnosi

- Aumentato rischio di **aterosclerosi** e **malattie cardiovascolari** (*IMA, ictus cerebri, vasculopatie periferiche*) **in età precoce**
- Aumentato rischio di **pancreatite acuta** (quelle con marcata ipertrigliceridemia)
- **Screening familiare**

Indicazioni dei diversi farmaci ipolipemizzanti nelle diverse forme di dislipidemia

Dislipidemia	Farmaco di prima scelta	Terapia di associazione
FH eterozigote, FDB, PCSK9	Statine a elevata potenza: Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg	Statine + ezetimibe Statine + ezetimine + iPCSK9 Statine + fenofibrato
FH omozigote	Statine a elevata potenza: Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 20-40 mg + Lomitapide (5-60 mg)	+ LDL aferesi
Ipercolesterolemia poligenica	Simvastatina 10-40 mg Pravastatina 20-40 mg Fluvastatina 20-80 mg Atorvastatina 10-20 mg Rosuvastatina 10 mg	Raramente necessaria
Iperlipidemia familiare combinata	Atorvastatina 40-80 mg Rosuvastatina 10-20 mg	Statine + fenofibrato
Disbetalipoproteinemia	Statine a media/elevata potenza	Statine + fenofibrato
Ipertrigliceridemia familiare	Fenofibrato 145 mg Bezafibrato 400 mg Gemfibrozil 900-1200	Fibrati + acidi grassi omega 3 Fibrati + fenofibrato
Sindrome chilomicronemica	Fenofibrato 145 mg Bezafibrato 400 mg Gemfibrozil 900-1200 mg	Fibrati + acidi grassi omega 3

Grazie per l'attenzione