



La nuova terapia dell'ipercolesterolemia

Caso clinico 2

Specializzando: Agnese Allora

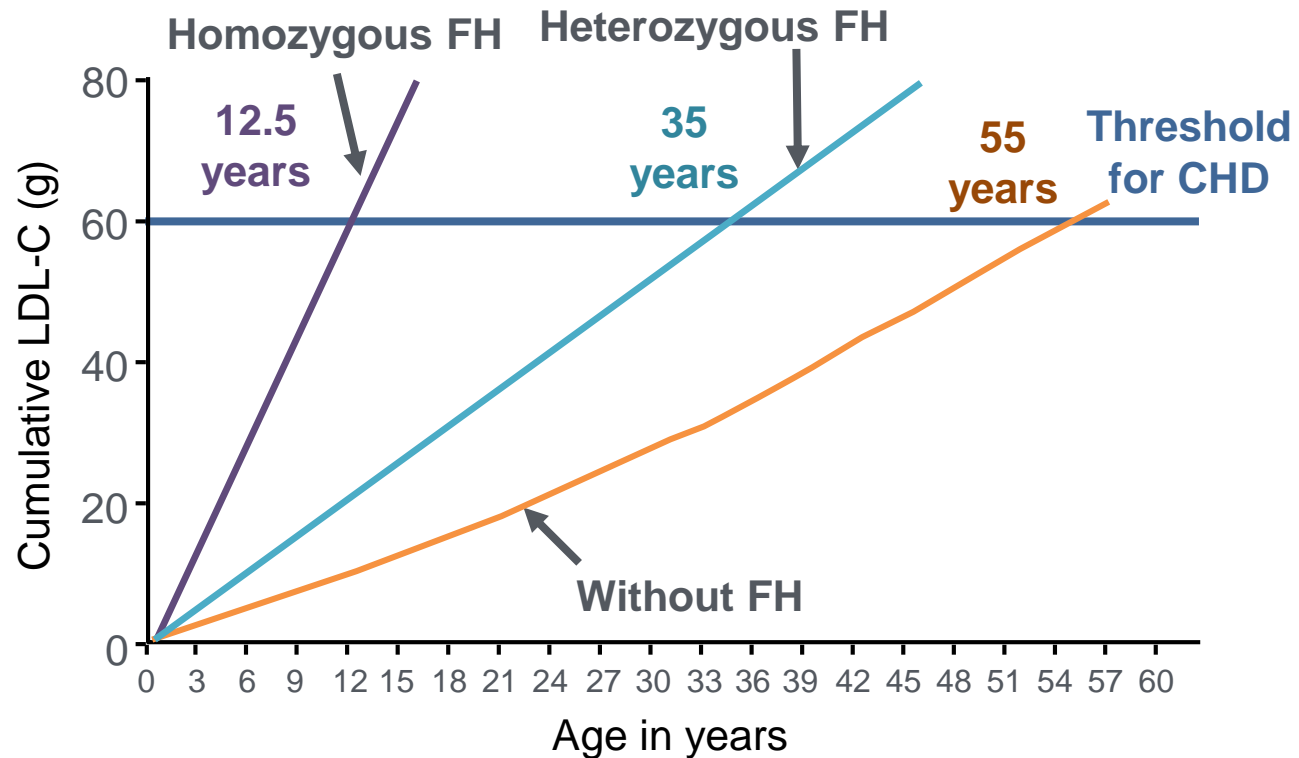
Tutor: Andrea Laurenzi

IRCCS San Raffaele, Milano

Ipercolesterolemia familiare

- Trasmissione AD, causata da mutazione di geni coinvolti nella sintesi e nel riciclo del recettore LDL: *LDLR* (>90%) ; *APOB* (5%) ; *PCSK9* (1%); *altre mutazioni*.
- La prevalenza è più elevata di quanto precedentemente stimato (**1/200**, in Italia 250-300 000 pazienti)
- **Sotto-diagnosticata** (solo 4-5% degli HeFH sono propriamente diagnosticati in Italia)
- Spesso **sotto-trattata** (solo 15% dei pazienti è a target per LDL-C) pur essendo caratterizzata da un rischio cardiovascolare di 8 volte maggiore rispetto alla popolazione generale.
- La diagnosi di HeFH si può fare in base a semplici criteri (**criteri Dutch Lipid Clinic Network**)

Ipercolesterolemia familiare



Cuchel et al. *Eur Heart J* 2014;35:2146–2157.
Nordestgaard et al. *Eur Heart J* 2013;34:3478–3490.

Criteri del Dutch Lipid Clinic Network Score per la diagnosi di HF

	Punti
Storia familiare	
– Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
– Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/l (≥310 mg/dl) (o >95° percentile del Paese considerato)	1
– Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
– Bambini <18 anni con colesterolo >6 mmol/l (≥230 mg/dl)	2
Storia clinica	
– Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	2
– Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
– Xantoma tendineo	6
– Arco corneale in un soggetto con <45 anni	4
Esami 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
Test genetico (analisi del DNA)	
– Mutazione causativa nota nei geni <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Diagnosi	
CERTA con punteggio >8	
PROBABILE con punteggio tra 6 e 8	
POSSIBILE con punteggio tra 3 e 5	
IMPROBABILE con punteggio tra 0 e 2	

Caso clinico 2 – Stefano

- 36 anni
- Non fumatore. Altezza 174 cm, peso 74 kg (BMI: 24,4 kg/m²)
- Pratica attività fisica aerobica due volte a settimana
- Anamnesi patologica remota: S. di Gilbert
- Familiarità per:
 - **Ipercolesterolemia** (madre e sorella della madre in terapia con rosuvastatina, sorella di 30 anni con LDL > 310 mg/dL e xantomi tendinei)
 - **Coronaropatia** (nonno materno deceduto per IMA a 53 anni)
- In passato ha assunto statine ma per periodi limitati per aumento dose-dipendente delle transaminasi

Caso clinico 2 – Stefano

- Esami ematochimici: **colesterolo tot 360 mg/dL ; LDL-C 258 mg/dL ; HDL-C 55 mg/dL ; trigliceridi 147 mg/dL** . Nella norma TSH, glicemia, HbA1c, funzionalità epatica e renale.
- Esame obiettivo: nella norma, ad eccezione di xantelasma palpebrali e xantomi tendinei a livello dei tendini d'Achille

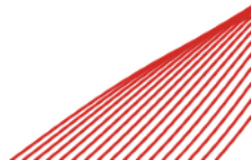


- Eco Doppler TSA: IMT della CCA 1.1 mm bilateralmente, non stenosi.



Caso clinico 2 – Stefano

DOMANDA 1: In base ai criteri del Dutch Lipid Clinic Network Score, la diagnosi di “ipercolesterolemia familiare” in questo paziente è:

1. Possibile
 2. Probabile
 3. Certa
- 

Criteri del Dutch Lipid Clinic Network per la diagnosi di HF

	Punti
Storia familiare	
- Parenti di primo grado con coronaropatia (CHD) prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
- Parenti di primo grado con colesterolo >8 mmol/l (≥310 mg/dl) (o >95° percentile del Paese considerato)	1
- Parenti di primo grado con xantomi tendinei e/o arco corneale	2
- Bambini <18 anni con colesterolo >6 mmol/l (≥230 mg/dl)	2
Storia clinica	
- Soggetto con CHD prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	2
- Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (<55 anni negli uomini; <60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
- Xantoma tendineo	6
- Arco corneale in un soggetto con <45 anni	4
Esami 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
Test genetico (analisi del DNA)	
- Mutazione causativa nota nei geni <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Diagnosi	
CERTA con punteggio >8	
PROBABILE con punteggio tra 6 e 8	
POSSIBILE con punteggio tra 3 e 5	
IMPROBABILE con punteggio tra 0 e 2	

Caso clinico 2 - Stefano

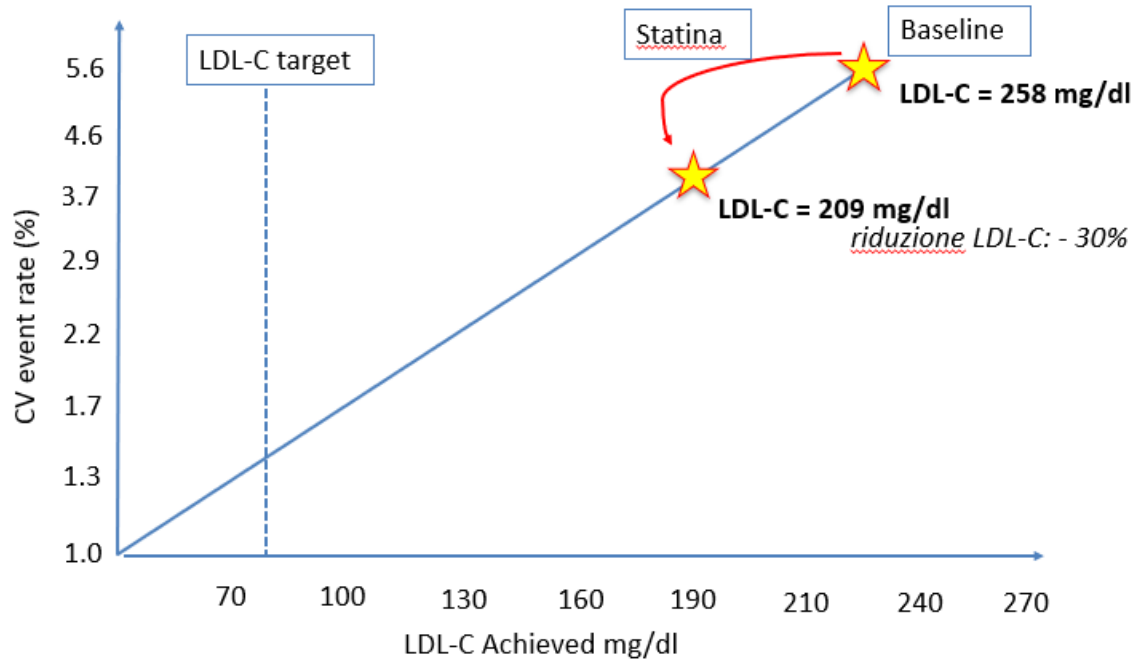
- Colesterolo to
- LDL-C
- HDL-C
- TG
- AST/ALT
- CPK

Table 6
Criteria for ASCVD risk assessment, treatment goals, and levels at which to consider drug therapy according to the National Lipid Association recommendations

Risk Category	Criteria	Treatment Goal		Consider Drug Therapy	
		Non-HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
Low	0–1 major ASCVD risk factors Consider other risk indicators, if known	<130	<100	≥190	≥160
Moderate	2 major ASCVD risk factors Consider quantitative risk scoring Consider other risk indicators ^a	<130	<100	≥160	≥130
High	≥3 major ASCVD risk factors Diabetes 0–1 other major ASCVD risk factor No evidence of end organ damage CKD stage 3B or 4 LDL-C >190 mg/dL Quantitative risk score reaching the high risk threshold	<130	<100	≥130	≥100
Very high	ASCVD Diabetes ≥2 major risk factors or Evidence of end-organ damage ^a	<100	<70	≥100	≥70

Caso clinico 2 - Stefano

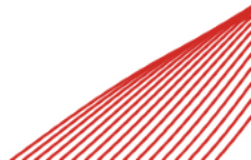
	1^ visita	Dopo 4 mesi di Rosuvastatina 20 mg
Colesterolo tot	360	281
LDL-C	258	209
HDL-C	55	50
TG	147	111
AST/ALT		22/29
CPK		85





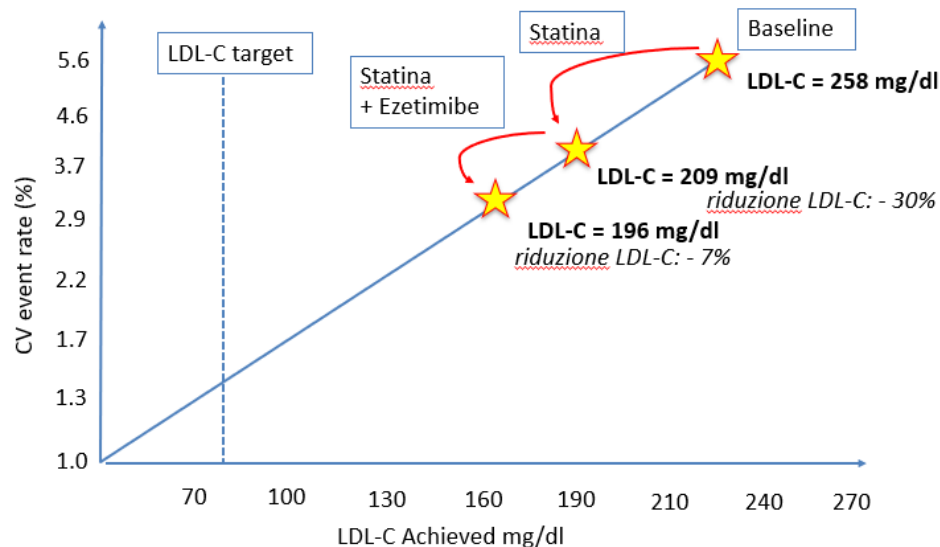
Caso clinico 2 – Stefano

DOMANDA 2: Come modifichereste la terapia in atto?

1. Associando l'ezetimibe alla statina
 2. Cambiando la molecola di statina
 3. Associando il fenofibrato alla statina
 4. Associando l'inibitore del PCSK9 alla statina
 5. Associando la colestiramina alla statina
- 

Caso clinico 2 - Stefano

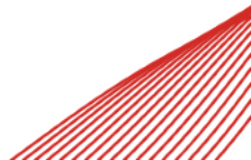
	1^ visita	2^ visita Dopo 4 mesi di Rosuvastatina 20 mg	3^ visita Dopo altri 4 mesi di Rosuvastatina 20 mg + Ezetimibe 10 mg
Colesterolo tot	360	281	265
LDL-C	258	209	196
HDL-C	55	50	48
TG	147	111	104
AST/ALT		22/29	25/27
CPK		85	89





Caso clinico 2 – Stefano

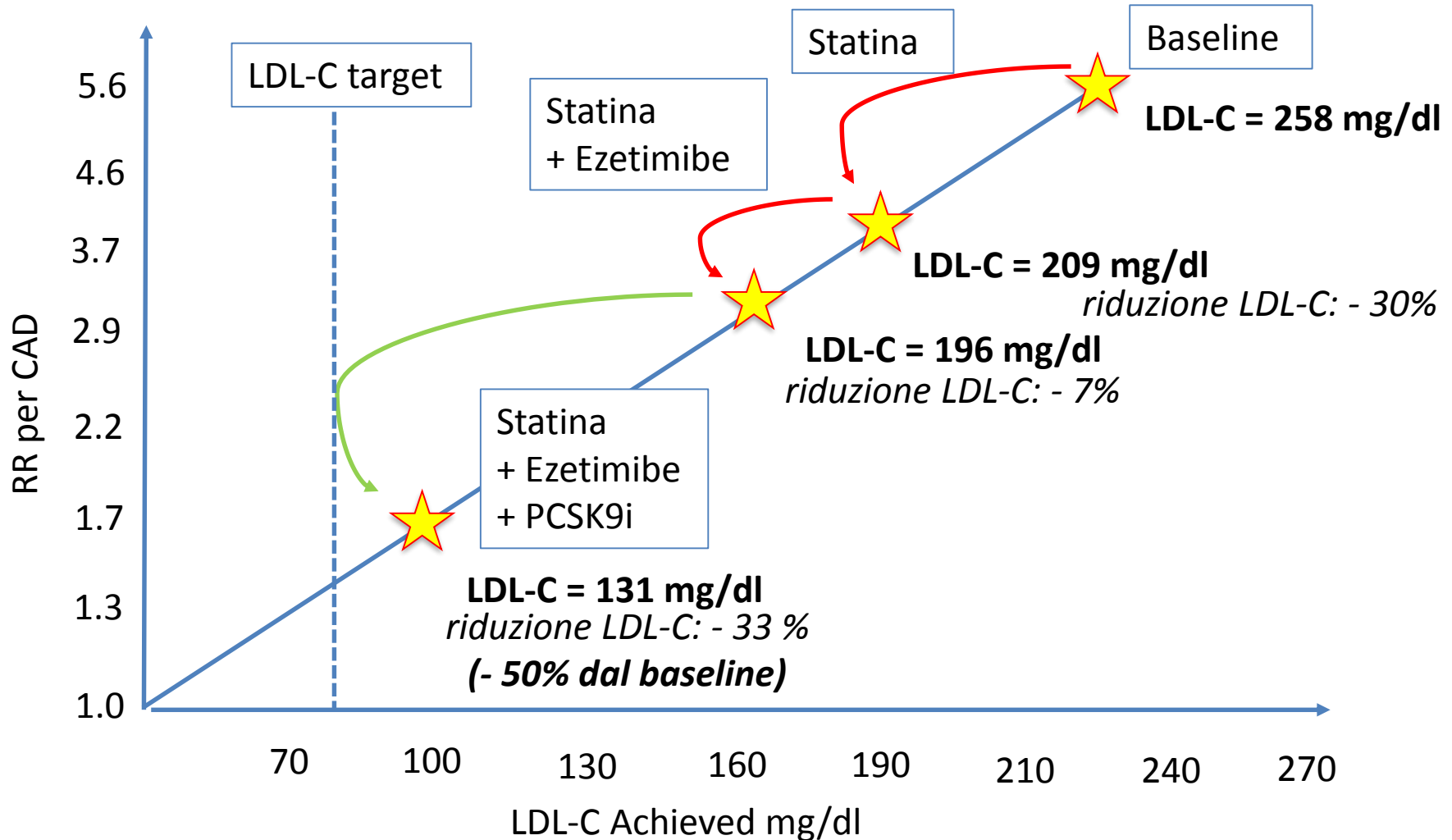
DOMANDA 3: Come modifichereste la terapia in atto?

1. Associando il fenofibrato a statina e ezetimibe
 2. Associando l'inibitore del PCSK9 a statina e ezetimibe
 3. Sostituendo l'ezetimibe con il fenofibrato, mantenendo la statina
 4. Associando la colestiramina a statina e ezetimibe
- 

Caso clinico 2 - Stefano

	1^ visita	2^ visita Dopo 4 mesi di Rosuvastatina 20 mg	3^ visita Dopo altri 4 mesi di Rosuvastatina 20 mg + Ezetimibe 10 mg	4^ visita Dopo 1 mese di Rosuvastatina 20 mg + Ezetimibe 10 mg + Evolocumab 140 mg s.c. ogni 15 gg
Colesterolo tot	360	281	265	207
LDL-C	258	209	196	131
HDL-C	55	50	48	45
TG	147	111	104	144
AST/ALT		22/29	25/27	28/33
CPK		85	89	95

Caso clinico 2 - Stefano



Discussione

- Il paziente non ha ancora raggiunto valori di LDL-C < 100 mg/dl: come proseguireste la terapia?
- Vorremmo proporre al paziente di eseguire l'analisi genetica: siete d'accordo? Secondo voi potremmo estendere l'analisi anche ai famigliari?

