

SOCIETÀ ITALIANA PER LO STUDIO DELLA ATEROSCLEROSI (SISA)

XIX Congresso della Sezione Triveneto

L'ATEROSCLEROSI: UN MONDO IN CONTINUA EVOLUZIONE RAZIONALE

Padova, Sabato 26 maggio 2018, Sala Auditorium Orto Botanico

Il XIX Congresso della Sezione Triveneto della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (S.I.S.A.), che è svolto il giorno Sabato 26 maggio 2018 a Padova, ha dedicato i suoi lavori all'Aterosclerosi come un mondo in continua evoluzione. Nella prima sessione ci si è focalizzati sull'approccio globale all'aterosclerosi, si è discusso il ruolo della nutrizione nella prevenzione cardiovascolare, dei nutraceutici nel paziente metabolico, dell'impiego della lomitapide nelle gravi ipercolesterolemie e non solo, dei nuovi dati dell'ezetimibe nel diabete e del ruolo dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti nella prevenzione cardiovascolare. Un Simposio congiunto SISA - ANMCO - ARCA, preceduto da una lettura su colesterolo e linee guida, è stato dedicato agli inibitori di PCSK9, evolocumab vs alirocumab, dagli studi clinici alla pratica clinica. In particolare sono stati presentati i risultati dei recentissimi studi clinici Fourier e Odyssey Outcomes sulla prevenzione cardiovascolare, è stato affrontato lo spinoso problema dell'intolleranza alle statine e condivisi dei risultati dell'esperienza clinica con gli Ac anti PCSK9. In un Simposio congiunto SISA - SIAPAV, preceduto da una lettura sulla storia dell'aterosclerosi, sono state illustrate luci e ombre nel trattamento dell'aterosclerosi: come affrontare la stenosi carotidea asintomatica, le novità riguardanti la terapia dell'ipertensione arteriosa, la gestione della terapia anticoagulante nel paziente fragile e gli effetti pleiotropici del trattamento con aferesi lipoproteica. Infine una tavola rotonda, preceduta da una lettura sull'approccio terapeutico avanzato e personalizzato nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, ha offerto un ampio aggiornamento sul trattamento della cardiopatia ischemica dalla prevenzione alla riabilitazione, con discussione finale con un medico di medicina generale. In particolare è stato illustrato il percorso diagnostico nel paziente con dolore toracico, sono state affrontate le scelte terapeutiche nel paziente con sindrome coronarica acuta e post sindrome coronarica acuta e trattata la riabilitazione cardiologica nella cardiopatia ischemica. Particolare rilevanza è stata data alle comunicazioni orali dei giovani della società.

COMUNICAZIONI ORALI

L'ARTERIOSCLEROSI NELLA BELLE ÉPOQUE: UNA PROSPETTIVA ITALIANA

A. Cozza

Medicina Umanistica, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova

Il periodo storico noto come *Belle Époque*, convenzionalmente posto tra la fine della guerra franco-prussiana e lo scoppio della prima guerra mondiale, si caratterizzò per una marcata fiducia e un rinnovato slancio nei progressi della scienza e della tecnica che tra Ottocento e Novecento si andavano sempre più attestando in Europa e negli Stati Uniti. Le scienze mediche ricevettero, in tal senso, un impulso particolarmente fecondo che si realizzò, solo a titolo d'esempio, nell'introduzione dei raggi X per la radiodiagnostica, negli sviluppi della batteriologia e della sieroterapia, nella scoperta dei gruppi sanguigni, nella diffusa commercializzazione dell'acido salicilico acetilato, nelle tecniche di confezionamento delle suture vascolari, nella maggior comprensione fisiopatologica di molte malattie, in una semeiotica sempre più accurata e precisa. Molte specialità mediche vennero ad assumere una connotazione che fu preambolo del loro attuale paradigma scientifico. In questo contesto si possono intravedere i semi fecondi della contemporanea *Medicina cardiovascolare*, di cui intendiamo qui esporre, sinteticamente, alcune considerazioni dell'epoca sul ruolo dell'*arteriosclerosi* nella patologia cardiovascolare, così come riportate dalla manualistica medica italiana del primo Novecento, rivolta ai medici pratici.

L'arteriosclerosi, patologia di interesse sistemico, era definita come "una degenerazione dell'endotelio e trasformazione calcarea delle arterie" (Mariani). La rigidità che ne sarebbe derivata avrebbe indotto un minor afflusso di sangue agli organi alterando il funzionamento di quest'ultimi (Fornaseri). Nelle arterie di grosso calibro, a seguito dell'obliterazione dei *vasa vasorum*, si sarebbe instaurato un processo di "trasformazione connettiva", che a poco a poco avrebbe determinato una *placca* aggettante nel lume dell'arteria. Le placche sarebbero poi incorse in un processo di "disfacimento", di "degenerazione grassa", ovvero si sarebbe formato un "ateroma" che avrebbe a sua volta determinato un "ascesso ateromatoso", che rompendosi avrebbe lasciato una "ulcera ateromatosa". Questa ulcera sarebbe stata il centro di deposizioni di sali di calcio che avrebbero formato "piastre dure, pietrose". Tali lesioni, considerate di grave danno all'organismo, avrebbero potuto ostruire, frammentandosi, segmenti arteriosi a valle o costituire un punto di formazione di un coagulo sanguigno, che sarebbe potuto anch'esso embolizzare (Fornaseri). Il processo arteriosclerotico, che avrebbe potuto colpire il cuore, era considerato nient'altro che "un episodio [particolare ndr.] dell'arteriosclerosi generale" (Fornaseri).

Il cuore sarebbe potuto quindi andare in contro a "due forme morbose", non mutualmente escludibili: la "sclerosi del cuore" e "l'angina di petto" (Fornaseri). Le principali cause di arteriosclerosi erano individuate nell'ipertensione, nell'artrite, nella sifilide, nell'assunzione di alcune sostanze come il tabacco, l'alcol, il piombo, le *ptomaine alimentari* e gli *eccessi di tavola*, ma anche nell'azione delle tossine batteriche, nei *veleni della fatica*, nei *dispiaceri*, nel *sovrachio lavoro*, nei disturbi di stomaco e nell'età avanzata (Mariani; Fornaseri). Esisteva, inoltre, anche "certamente un elemento personale, forse di natura ereditaria, che predispone alle lesioni arteriose" (Fornaseri). La terapia contro l'arteriosclerosi prevedeva una *cura profilattica* che mirava a combattere le cause di arteriosclerosi attraverso "cure igieniche e dietetiche atte a favorire il ricambio, idroterapia, massaggio ginnastica, sport". Se il paziente avesse pre-

sentato sclerosi conclamata delle arterie, il medico avrebbe dovuto adoperarsi al fine "di non aumentare l'autointossicazione dovuta all'alterazione del rene, e di diminuire la pressione arteriosa". A tal proposito si consigliava quindi una *dieta lattea* e alcuni trattamenti antiipertensivi (tra cui il *cardiotonico Testa*) e di decalcificazione (*siero inorganico di Trunecek*). Infine si poteva ricorrere ad un *trattamento fisico*, molto in voga all'epoca, consistente nell'applicazione di *correnti alternate ad alta frequenza* (Mariani).

Bibliografia

- Fornaseri G. Il cuore: suoi mali e sue cure, Hoepli, Milano. 1914; 228, 229, 231, 232.
 Mariani F. Compendio di Medicina Interna e Terapia razionale, F. Vallardi, Milano. 1908; 249-251
 Marson P, Zanchin G., Stefanutti C. Una breve riflessione storica sulla teoria infiammatoria dell'aterosclerosi. *Reumatismo*. 2004; 56: 215-219.

L'ESTRATTO DI FOGLIE DI MORUS ALBA, COMPONENTE DI LOPIGLIK, RIDUCE L'ESPRESSIONE DI PCSK9 IN CELLULE HEPG2

M.G. Lupo¹, R. Marin², D. Vianello², A. Zambon², N. Ferri¹

¹Dipartimento di Scienze del Farmaco; ²Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Padova

La Proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) svolge un ruolo chiave nella regolazione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL (LDL-C). Il trattamento di pazienti dislipidemici con LopiGLIK® (Akademy Pharma) - una combinazione nutracutica innovativa a base di riso rosso fermentato (RYR), estratto secco di radice di *Berberis aristata* (BRE) ed estratto secco di foglie di *Morus alba* (MLE) -, sebbene abbia ridotto i livelli di LDL-C, non ha alterato i livelli plasmatici di PCSK9.

Nel presente studio si sono valutati gli effetti di questi tre componenti, singolarmente o in combinazione, sull'espressione di PCSK9 in cellule HepG2.

Come atteso, RYR (50µg/ml) e BRE (40µg/ml) esercitano un effetto opposto su PCSK9, rispettivamente un aumento (RYR) ed una diminuzione (BRE) dei suoi livelli di RNAm e proteina, valutati mediante PCR quantitativa, western blot e saggio ELISA. MLE ha invece promosso una riduzione, concentrazione dipendente, dei livelli di RNAm di PCSK9, esercitando un effetto massimo alla concentrazione di 1mg/ml (-54.8%±0.07%). A tale concentrazione si è osservata anche una diminuzione dell'espressione proteica di PCSK9 e della sua secrezione nel terreno di coltura (-43.8%±23.6%). Sebbene si sia osservata una riduzione dei livelli di RNAm, MLE non ha variato l'attività del promotore di PCSK9, suggerendo un'azione a livello posttrascrizionale.

La combinazione dei tre componenti di LopiGLIK (RYR, BRE e MLE) ha ridotto i livelli di RNAm (-77.3%±7.8%), di espressione e secrezione proteica (rispettivamente -34% e -74.4%±15.0%) e dell'attività del promotore di PCSK9 (-67.4%±7.5%).

L'analisi degli effetti di RYR, BRE e MLE è stata estesa anche alla valutazione della captazione di LDL. Come previsto, RYR e BRE hanno aumentato questo parametro, rispettivamente di 1.65 e 1.42 volte. Per contro, MLE lo ha diminuito del 53.3%±20.2% e la combinazione RYR, BRE e MLE ha portato ad un aumento di 1.9 volte.

In conclusione, i risultati di questo studio dimostrano un effetto inatteso dell'estratto di foglie di *Morus alba* di inibizione di PCSK9 mediante un meccanismo posttrascrizionale. Questo effetto potrebbe contribuire agli effetti ipocolesterolemizzanti di LopiGLIK® esercitati da RYR e BRE.

IL PIROFOSFATO È UN POTENTE INIBITORE DELLA CALCIFICAZIONE VASCOLARE E PUÒ ESSERE UTILIZZATO PER LO SVILUPPO DI MATRICI RESISTENTI ALLA MINERALIZZAZIONE ECTOPICA

E. Bertacco¹, E. Faggin¹, L. Iop², M. Dettin³, P. Pauletto¹, M. Rattazzi¹

¹Dipartimento di Medicina - DIMED, Università degli Studi di Padova;

²Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova;

³Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università degli Studi di Padova

Background. Studi precedenti hanno mostrato che la differenziazione pro-calcifica delle cellule interstiziali valvolari aortiche si accompagna a ridotta produzione di pirofosfato (PPi), un potente inibitore della calcificazione.

Scopo dello Studio. Definire le proprietà anti-calcifiche di diversi composti polifosfati e sviluppare matrici vascolari/valvolari resistenti alla calcificazione.

Metodi. È stato sviluppato un modello *in vitro* di calcificazione indotta da alte concentrazioni di siero (FSB50%). Matrici di collagene di tipo I sono state trattate per 12 giorni con FBS50% addizionato con diverse concentrazioni di PPi, nucleotidi (ATP, ADP, AMP), alendronato, acido mevalonico5-PPi e farnesil-PPi. La calcificazione è stata quantificata mediante dosaggio colorimetrico e colorazioni istologiche (VonKossa). Lo stesso approccio è stato utilizzato per valutare le proprietà anti-calcifiche dei diversi composti su valvole aortiche porcine decellularizzate, pericardio bovino decellularizzato e bioprotesi valvolari aortiche commerciali. È stata inoltre sviluppata una tecnica di ingegneria tissutale per legare covalentemente l'alendronato e l'acido mevalonico5-PPi alla matrice collagene.

Risultati. Il PPi è in grado di inibire, in maniera dose-dipendente, la calcificazione indotta da siero in matrici di collagene di tipo I ($p < 0,001$). La stessa capacità di inibizione è stata osservata per l'ATP, l'ADP, l'acido mevalonico 5-PPi, il farnesil-PPi e l'alendronato ($p < 0,001$ per tutti i composti). Nessun effetto è stato osservato per l'AMP (composto privo di PPi). Gli stessi effetti di inibizione sono stati ottenuti testando i precedenti composti su lembi valvolari porcini decellularizzati, pericardio bovino decellularizzato e bioprotesi commerciali.

Successivamente Alendronato e l'acido-mevalonico5-PPi sono stati ancorati covalentemente ad una matrice collagene di tipo I. Entrambi i trattamenti delle matrici si sono dimostrati efficaci nell'inibire la deposizione di calcio ($p < 0,05$).

Conclusioni. Il PPi isolato o contenuto all'interno di diversi composti polifosfati è in grado di inibire la mineralizzazione della matrice extracellulare. Tale proprietà può essere sfruttata per lo sviluppo di matrici biologiche, sia valvolari che vascolari in grado di resistere ai processi di calcificazione.

ASSOCIATION BETWEEN PLASMA CERAMIDE CONCENTRATIONS AND INDUCIBLE MYOCARDIAL ISCHEMIA IN PATIENTS WITH ESTABLISHED OR SUSPECTED CORONARY ARTERY DISEASE REFERRED FOR CLINICALLY INDICATED STRESS MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY

A. Mantovani¹, S. Bonapace², G. Lunardi³, M. Salgarello⁴, C. Dugo², G. Canali², S. Gori³, E. Barbieri², G. Targher¹

¹Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, University and Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata of Verona;

²Division of Cardiology, "Sacro Cuore-Don Calabria" Hospital, Negrar (VR);

³Division of Medical Oncology, "Sacro Cuore-Don Calabria" Hospital, Negrar (VR);

⁴Division of Nuclear Medicine, "Sacro Cuore-Don Calabria" Hospital, Negrar (VR)

Background. Recent studies suggested that distinct plasma ceramides independently predict major adverse cardiovascular events in patients with established or suspected coronary artery disease (CAD). No information is currently available about the association between plasma ceramides and stress-induced ischemia on myocardial perfusion scintigraphy (MPS) in patients with established or suspected CAD.

Methods. We measured six previously identified high-risk plasma ceramide molecules [Cer(d18:1/16:0), Cer(d18:1/18:0), Cer(d18:1/20:0), Cer(d18:1/22:0), Cer(d18:1/24:0), and Cer(d18:1/24:1)] in 167 patients with established or suspected CAD, who consecutively underwent either exercise or dipyridamole MPS for various clinical reasons. Plasma ceramide concentrations were measured by a targeted liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay both at baseline and after stress MPS.

Results. Overall, 78 (46.7%) patients had any inducible myocardial perfusion defect on stress MPS. Of the six measured ceramides, basal Cer(d18:1/24:1) showed the strongest association with the presence of myocardial perfusion defects in univariate analysis (unadjusted odds ratio 1.48 per 1-SD increment, 95% confidence interval 1.08-2.04, $p = 0.016$). Notably, after adjustment for age, sex, smoking, hypertension, dyslipidemia, diabetes, past history of CAD, and type of stress MPS testing, all measured ceramides, except for Cer(d18:1/24:0), were positively and independently associated with the presence of inducible myocardial ischemia.

Conclusions. Distinct plasma ceramides are significant and independent predictors of stress-induced myocardial perfusion defects in high-risk patients with established or suspected CAD referred for clinically indicated MPS. Further studies are needed to examine whether distinct plasma ceramides could be a useful therapeutic target for treatment and management of CAD.

DIAGNOSI CLINICA E MOLECOLARE DELLE DISLIPIDEMIE PRIMITIVE: ESPERIENZA VERONESE DELLO STUDIO LIPIGEN

M. Fraccaro, V. Sanga, A. Altomari, C. Maneschi, E. Bonora, M.G. Zenti
UOC Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

Introduzione. Le dislipidemie primitive sono malattie ereditarie, causate da mutazioni nei geni coinvolti nel trasporto o nel metabolismo dei lipidi. Una delle forme più frequenti è l'ipercolesterolemia familiare (FH), un disordine genetico in cui gli elevati valori di colesterolo LDL (LDL-C) sono responsabili di malattia cardiovascolare prematura. La diagnosi molecolare dei difetti genetici, alla base delle forme di FH clinicamente diagnosticate, permette di realizzare interventi più incisivi per la prevenzione e la cura delle malattie cardiovascolari ad essa correlate.

Lo studio LIPIGEN è uno studio osservazionale multicentrico, progettato per creare un *database* nazionale di pazienti con FH o altre forme di dislipidemie familiari, per approfondirne le caratteristiche fenotipiche e genetiche e per contribuire a sensibilizzare i professionisti della sanità e la popolazione.

Obiettivo. Scopo del nostro studio è stato valutare l'attuale gestione dei pazienti con diagnosi clinica di ipercolesterolemia familiare, focalizzando l'età in cui viene fatta la diagnosi e la prescrizione di farmaci ipolipemizzanti. Abbiamo inoltre verificato la predittività del DLCN (*Dutch Lipid Clinic Network*) score nella valutazione ambulatoriale rispetto alla conferma con l'analisi genetica.

Metodi. Sono stati raccolti dati anamnestici, biochimici e genetici di una coorte di soggetti ambulatoriali con dislipidemia primitiva secondo un protocollo di studio approvato dal Comitato Etico delle province di Verona e Rovigo (225CESC).

Risultati. Sono stati valutati 112 soggetti (44 maschi e 68 femmine), con età media di 47 ± 16 anni (media \pm DS). Solo il 18,7% dei pazienti aveva ricevuto la diagnosi di dislipidemia prima dei 18 anni. Alla prima valutazione ambulatoriale il 42% dei pazienti non era in terapia ipolipemizzante e presentava valori di LDL-C di 231 ± 59 mg/dL, mentre il 58% dei pazienti assumeva farmaci ipolipemizzanti e presentava valori di LDL-C di 134 ± 54 mg/dL. Il DLCN score risultava ≥ 6 (indicativo di diagnosi probabile/certa) nell'85,7% dei pazienti.

L'analisi molecolare per la ricerca di mutazioni nei geni candidati (LDL-R, APOB, PCSK9 e LDL-RAP1) è stata eseguita sull'intero campione. Sono stati individuati 71 portatori di mutazioni in eterozigosi: nel 93% dei casi mutazioni del gene LDL-R; nel 4% mutazioni di APOB. In 1 paziente è stata riscontrata una doppia eterozigosi per mutazioni sia di LDL-R che di APOB; in 3 pazienti una doppia eterozigosi per mutazioni sia di LDL-R che di LDL-RAP1. Un paziente è risultato portatore in eterozigosi di mutazione di LDL-RAP1.

Anche fra i 15 soggetti con *Dutch score* < 6 , sono stati riscontrati portatori di mutazione in eterozigosi (3 pazienti con mutazioni di LDL-R e 1 paziente con mutazione di APOB). 14 soggetti presentavano storia personale di malattia cardiovascolare e, tra questi, 12 sono risultati portatori di mutazione nel gene LDL-R.

Conclusioni. I nostri dati confermano il problema del ritardo diagnostico delle forme genetiche di ipercolesterolemia e il loro frequente sotto-trattamento.

Il *Dutch score* è uno strumento utile per la diagnosi clinica di FH, tuttavia la conferma genetica e il successivo *screening* a cascata, a partire da soggetti portatori di una mutazione causativa, possono favorire interventi precoci nella fase clinicamente silente della malattia al fine di rallentare/procrastinare l'insorgenza delle complicanze cardiovascolari.

CARATTERIZZAZIONE GENETICA, ECOGRAFIA DEI TENDINI ACHILLEI E DUTCH LIPID CLINIC NETWORK SCORE NELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

M. Moro, P. Bigolin, P. Scarinzi, M. Biolo, L. Benvegnù, C. Panzavolta, R. Marin, D. Vianello, S. Bertocco, F. Fabris, E. Manzato, L. Previato, A. Zambon, S. Zambon
Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

Introduzione e Scopi dello Studio. La presenza di xantomi dei tendini di Achille, spesso difficilmente apprezzabili clinicamente, è un reperto suggestivo di Ipercolesterolemia Familiare (FH). L'ecografia viene impiegata per indagare la presenza di xantomi in pazienti affetti da FH. Il nostro studio mira ad individuare le potenziali associazioni intercorrenti tra genotipo, fenotipo clinico e caratteristiche ecografiche dei tendini achillei, valutando il contributo dell'ecografia nell'identificazione degli individui con una mutazione causa di FH.

Soggetti e Metodi. Sono stati analizzati i dati provenienti dallo screening genetico e le caratteristiche cliniche e biochimiche di 116 pazienti (pz) con diagnosi possibile, probabile o certa di FH, in accordo con il Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS); 71 pz sono stati sottoposti ad ecografia bilaterale dei tendini achillei; gli xantomi ecografici sono stati definiti come presenza di uno spessore tendineo $> 6,15$ mm in almeno un tendine e/o presenza di formazioni ipoecogene.

Risultati. 85 pz presentavano mutazione del gene per il recettore delle lipoproteine a bassa densità (LDL), di cui 35 portatori di allele nullo (NA) e 50 di allele difettivo (DEF), mentre in 31 pz non sono state individuate mutazioni per FH (NM). La prevalenza di xantomi e gerontoxon, insieme ai livelli di colesterolo totale e LDL basali sono risultati significativamente maggiori nei soggetti NA rispetto agli altri sottogruppi (LDL: NA vs DEF vs NM $326,5 \pm 97,7$ vs $316,9 \pm 93,9$ vs $211,1 \pm 76,3$ mg/dl; $p < 0,001$ Anova). Lo spessore dei tendini achillei è risultato significativamente diverso tra i tre gruppi ($p < 0,005$) e la prevalenza di xantomi ecografici era del 78,2%, 72,4% e 31,6% nei soggetti portatori di NA, DEF e NM rispettivamente ($p = 0,002$). Nell'ambito dei pz sottoposti ad ecografia dei tendini achillei, tra i 52 pz con mutazioni responsabili di FH 36 pz avevano una diagnosi clinica certa di FH secondo i criteri DLCNS, mentre vi erano 16 pz con diagnosi possibile (5%) o probabile (23%). Di questi 16 pz 1 mostrava xantomi evidenziabili clinicamente mentre 10 presentavano lo xantoma ecografico. Dunque in 9 pz la presenza dello xantoma ecografico veniva misconosciuta all'esame clinico e quindi non considerata ai fini del calcolo del DLCNS.

Conclusioni. La caratterizzazione genotipica funzionale è associata a fenotipi clinici, spessori tendinei e prevalenza di xantomi ecografici diversi. I risultati preliminari di questo studio suggeriscono che l'ecografia dei tendini di Achille potrebbe essere utile nel riclassificare i pazienti con un DLCN score compatibile con diagnosi possibile o probabile.

UN CASO DI ATEROSCLEROSI PRECOCE E IPERCOLESTEROLEMIA POCO RESPONSIVA ALLA TERAPIA: QUANDO SOSPETTARE LA SITOSTEROLEMIA

C. Panzavolta, M. Biolo, P. Bigolin, I. Di Pasquale, P. Scarinzi, L. Benvegnù, A. Bertomoro, E. Duner, S. Ferrari, R. Marin, D. Vianello, S. Bertocco, L. Previato, E. Manzato, A.B. Cefalù¹, M. Averna¹, C. Cortese², A. Zambon, F. Fabris, S. Zambon, M. Fonda³

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova;

¹Medicina Interna e Dislipidemie Genetiche, Università degli Studi di Palermo;

²Università di Roma "Tor Vergata";

³Università degli Studi di Trieste

Introduzione. La sitosterolemia è un raro disordine del metabolismo lipidico ereditato secondo modalità autosomica recessiva, contraddistinto da elevati livelli plasmatici di steroli vegetali. Le caratteristiche cliniche della sitosterolemia sono lo sviluppo di xantomati, aterosclerosi precoce, artrite, occasionalmente alterazione della funzione epatica e alterazioni ematologiche (stomatocitosi mediterranea/macrotrombocitopenia).

Scopo dello Studio. Analisi di un caso di sitosterolemia manifestatosi con severa ipercolesterolemia, xantomatosi tendinea, aterosclerosi precoce e lieve piastrinopenia.

Risultati. Nel 2017 giungeva alla nostra osservazione un uomo di 57 anni affetto da ipercolesterolemia e macrotrombocitopenia. Anamnesticamente, in relazione alla dislipidemia evidenza di un profilo suggestivo per ipercolesterolemia familiare (FH) per presenza di malattia cardiovascolare precoce (CHD) (a 51 anni triplice by-pass aortocoronarico, sostituzione valvolare aortica e anuloplastica mitralica), presenza di xantelasmi e xantomatosi tendinea, colesterolo totale 320 mg/dl e LDL 260 (DLCNS 12); relativamente ad una diatesi emorragica, segnalati sanguinamenti minori (epistassi in età infantile, ematuria ed ecchimosi post-traumatiche in corso di terapia con cardioaspirina e warfarin per protesi valvolare meccanica), non epatosplenomegalia e agli esami bioumorali Hb 127 g/L, PTS 116 x10.9/L (anisocitosi piastrinica, MPV 14,6 fL) con alterazione degli indici di emolisi compatibili con anemia emolitica meccanica (LAD 332 U/L, aptoglobina ridotta, bilirubina totale e indiretta nella norma e test di Coombs diretto e indiretto negativi), aggregazioni piastriniche ed immunofenotipo nella norma. Lo screening genetico per la ricerca di mutazioni responsabili di FH risultava negativo. Il dosaggio della betasitosterolemia risultata 123,7 ug/ml (v.n. 0,7-7,0), per cui veniva avanzata l'ipotesi diagnostica di sitosterolemia, poi confermata dall'analisi genetica-molecolare per la presenza di una mutazione del gene ABCG8, esone 3,

c.320C/G (p.S107X), in omozigosi. Alla terapia con rosuvastatina veniva associata quella con ezetimibe e restrizioni dietetiche, assistendo alla riduzione della colesterolemia totale (-30,6%) e LDL (-42,4%) con parziale regressione della xantomatosi.

Conclusioni. La sitosterolemia si caratterizza per un fenotipo simile all'FH. Visti il rischio elevato di CHD e la possibile presenza di diatesi emorragica è importante considerare tale patologia nel processo di diagnosi differenziale per poter avviare precocemente il trattamento più appropriato.

LA TERAPIA CON ANTICORPI MONOCLONALI ANTI PCSK9: DATI PRELIMINARI DELL'ESPERIENZA CLINICA VERONESE

V. Sanga, C. Conforti, A. Altomari, D. Travia, E. Bonora, M.G. Zenti UOC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo, AOUI Verona e Università degli Studi di Verona

Nei pazienti con dislipidemie genetiche e nei pazienti ad alto rischio intolleranti alle statine, l'approccio terapeutico convenzionale con dieta e i comuni farmaci ipolipemizzanti non sempre è in grado di ridurre adeguatamente i livelli di colesterolo LDL. La recente introduzione nella pratica clinica degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 offre l'opportunità di portare questi pazienti a target per una efficace prevenzione cardiovascolare.

Obiettivo. Valutare l'efficacia e la tollerabilità degli inibitori di PCSK9 (PCSK9i) (alirocumab ed evolocumab) nella pratica clinica.

Metodi. Studio osservazionale su 44 pazienti (23M, 21F; età media 64 anni) che da Dicembre 2015 a Marzo 2018 hanno avviato terapia con PCSK9i (in 11 pazienti alicumab 75 mg, in 13 pazienti alicumab 150 mg e in 20 pazienti evolocumab 140 mg) in associazione alla precedente terapia ipolipemizzante. I pazienti sono stati valutati al basale e dopo 3, 6 e 12 mesi dall'avvio del trattamento con PCSK9i. Di questi pazienti, 30 erano provenivano dai nostri ambulatori dedicati alle dislipidemie, 13 erano stati inviati dalla Cardiologia, 1 paziente dalla Medicina Interna.

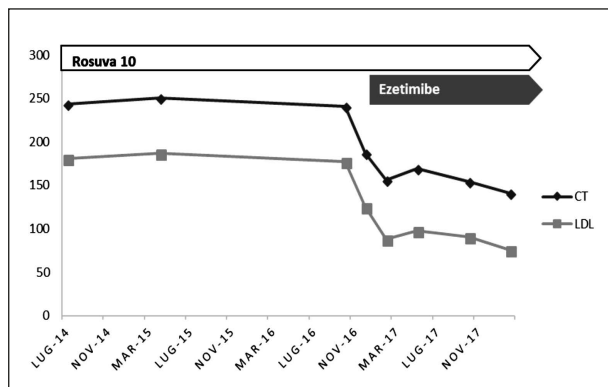
Risultati. Il 43% dei pazienti aveva una forma genetica di ipercolesterolemia confermata dall'analisi molecolare (tutti portatori in eterozigosi di mutazione del gene LDLR). Il 50% era intollerante alle statine. Il 66% era in prevenzione secondaria per cardiopatia ischemica, il 14% dei pazienti era affetto da diabete mellito e il 61% presentava vasculopatia periferica (PAD).

Al basale (N=44) i valori di colesterolo LDL (mediana, range interquartile) erano di 148 [125-182] mg/dl; a 3 mesi (N=33) di 56 [26-83] mg/dl, a 6 mesi (N=24) di 52 [32-71] mg/dl, a 12 mesi (N=14) di 48 [28-106] mg/dl.

Pertanto a 3 mesi il 73% dei pazienti aveva raggiunto il target di LDL-colesterolo, dato che si è mantenuto nei controlli successivi. A 6 mesi la riduzione media del colesterolo LDL era di 85,5 mg/dl rispetto al valore basale, indipendentemente dal PCSK9i utilizzato e dall'intolleranza alle statine.

7 pazienti hanno raggiunto valori di colesterolo LDL fra 15 e 24 mg/dl, e in un solo paziente il colesterolo LDL era inferiore a 15 mg/dl. Un paziente, con valori di colesterolo LDL >300 mg/dl dall'adolescenza, intollerante alle statine, in cui l'analisi genetica non ha documentato mutazioni nei geni candidati (LDLR, ApoB, PCSK9, LDL-RAP1) è risultato non responder ad alicumab. La terapia con PCSK9i è stata ben tollerata in tutti i pazienti.

Conclusioni. La nostra esperienza clinica ha confermato l'efficacia degli inibitori di PCSK9 nel portare i pazienti al target di LDL-colesterolo. Ulteriori studi sono necessari per indagare la ridotta/mancata risposta a questa classe di farmaci in alcuni, rari, pazienti.



DALL'AFERESI LIPOPROTEICA AL TRATTAMENTO CON GLI INIBITORI DI PCSK9: PROFILO LIPIDICO E PROTEINA-C-REATTIVA IN PAZIENTI AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

A. Altomari¹, M.G. Zenti¹, M.G. Lupo², M. Botta³, M. Ruscica³, E. Bonora¹, N. Ferri²

¹UOC Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona;

²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova;

³Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

Introduzione. Nei pazienti con malattia cardiovascolare (CV), la formazione della placca aterosclerotica è un processo complesso in cui entrano in gioco alterazioni qualitative e quantitative dei lipidi circolanti e l'attivazione di processi di natura infiammatoria. Fra i markers infiammatori di rischio CV ha ricevuto particolare attenzione la proteina C-reattiva (CRP). Diversi studi infatti hanno messo in evidenza una relazione prognostica tra CRP e le complicanze aterosclerotiche.

Nei pazienti con forme genetiche di ipercolesterolemia, quando la terapia convenzionale con dieta e i comuni farmaci ipolipemizzanti non è in grado di portare i livelli di colesterolo a target, vi è indicazione alla rimozione extracorporea periodica delle lipoproteine aterogene (aferesi lipoproteica) che oltre a ridurre il colesterolo LDL, e molecole pro-infiammatorie, determina un rallentamento/regressione della malattia CV. La recente introduzione nella pratica clinica degli anticorpi monoclonali anti PCSK9 (PCSK9i), ha aperto nuove opportunità di trattamento per i pazienti ad alto rischio, con la possibilità di sospendere l'aferesi lipoproteica (AL). Nonostante sia stato ben dimostrato l'effetto di alirocumab (A) ed evolocumab (E) sul controllo della colesterolemia e degli eventi CV, l'impatto di questi farmaci sul profilo infiammatorio risulta ancora poco indagato.

Scopo. Confrontare il profilo lipidico e i livelli di hs-CRP nel corso dell'ultimo anno di trattamento aferetico (T1 nel periodo A) e dopo almeno 6 mesi dalla sospensione dell'AL e avvio del trattamento con PCSK9i (T2 nel periodo B) in pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) e/o con Lp(a)iperlipoproteinemia.

Metodi. Studio osservazionale su 9 pazienti (pz) (6 M, 3F, età media 65 aa, range 47-77) con storia di malattia CV, in trattamento cronico con AL (periodo A) che hanno sospeso l'aferesi per passare alla terapia con PCSK9i (periodo B). 4 pz presentavano una Lp(a)iperlipoproteinemia. Nel periodo B, 7 pz sono stati trattati con E 140 mg, 1 pz con A 150 mg, e 1 pz con A 75 mg.

Al T1 e T2 è stato eseguito prelievo per la determinazione del profilo lipidico [c-Tot, c-LDL, c-HDL, trigliceridi, Lp(a)] e CRP ad alta sensibilità (hs-CRP).

Risultati. Effetti dell'AL sul profilo lipidico (periodo A): c-LDL prima e dopo AL (media \pm DS) 138 \pm 32 mg/dl e 46 \pm 16 mg/dl (p=0.008) con valori interaferetici di 114 \pm 26 mg/dl; c-HDL prima e dopo AL (media \pm DS) di 45 \pm 17 mg/dl e 38 \pm 13 mg/dl (p=0.008); Lp(a) prima e dopo AL (mediana, range interquartile) di 42 [28-80] e 17 [12-36] mg/dl, p=0.008.

Effetti dei PCSK9i sul profilo lipidico (periodo B): valori medi di c-LDL a 1, 3, 6 e 12 mesi rispettivamente di 59 \pm 25; 41 \pm 22; 42 \pm 21;

39 \pm 10 mg/dl. Rispetto al periodo A, si è osservato un incremento di c-HDL del 34% e una riduzione significativa di Lp(a) 18 [8-69] mg/dl, p=0,008. *Confronto degli effetti dell'AL e PCSK9i sulla hsCRP (T1vsT2):* hsCRP pre-aferesi 1,5 \pm 1,2 mg/L; post-aferesi 0,6 \pm 0,6 mg/L (p<0,001). Al T2: hsCRP 2,11 \pm 1,9 mg/L (T2 vs T1 preaferesi p=ns).

Conclusioni. I nostri dati mostrano che, con la transizione dall'AL al trattamento con i PCSK9i, si è ottenuto:

- 1) il raggiungimento e mantenimento del target di cLDL;
- 2) un incremento di cHDL;
- 3) la riduzione di Lp(a), che risulta tuttavia inferiore a quanto ottenuto con l'AL;
- 4) mancato effetto sui livelli di hsCRP, che vengono significativamente ridotti dall'AL. Ulteriori studi sono necessari per valutare gli effetti clinici dei due approcci terapeutici rispetto agli outcome cardiovascolari.

IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA TENDINEA NELL'IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

P. Scarinzi, M. Biolo, P. Bigolin, M. Moro, L. Benvegnù, C. Panzavolta, R. Marin, D. Vianello, S. Bertocco, F. Fabris, E. Manzato, S. Zambon, L. Previato, A. Zambon
Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

Introduzione. L'ipercolesterolemia familiare è uno tra i più comuni disordini ereditari di tipo metabolico. I soggetti affetti presentano elevati valori di colesterolemia con complicanze cardiovascolari precoci. Tuttavia il colesterolo in eccesso si accumula anche in altre sedi, oltre al distretto vascolare, manifestandosi come arco corneale lipidico e/o xantomi tendinei.

Obiettivi. Analizzare il valore diagnostico dell'ecografia nell'identificazione degli xantomi tendinei rispetto al solo esame clinico in soggetti con ipercolesterolemia familiare.

Materiali e Metodi. Tra gennaio 2016 e ottobre 2017 sono stati reclutati 101 soggetti con sospetta ipercolesterolemia familiare. Sono stati raccolti l'anamnesi, l'esame obiettivo, il profilo lipidico completo e il Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) di ciascun paziente. Tutti i soggetti sono stati sottoposti ad ecografia tendinea bilaterale volta alla valutazione dello spessore anteroposteriore, dell'ecostruttura e della presenza di formazioni ipocogene all'interno del tendine. Sono stati esclusi dallo studio soggetti con pregresse rotture tendinee.

Risultati. 101 soggetti (63 femmine e 38 maschi) con un'età media di 48,0 \pm 15,5 anni e un DLCNS medio di 10,1 \pm 4,9. Il 10,2% dei soggetti presentava xantomi tendinei apprezzabili all'esame clinico con pattern ecografico compatibile, il 51% dei soggetti presentava invece un pattern ecografico compatibile con xantoma non evidenziabile però all'esame clinico, nel 38% dei soggetti non si evidenziavano xantomi né clinicamente né ecograficamente. Lo spessore tendineo massimo risultava significativamente correlato al colesterolo LDL senza terapia (r=0,411; p<0,001). Tale associazione si mantiene inoltre all'analisi di regressione logistica multipla nel modello aggiustato per età, sesso e terapia ipolipemizzante (OR 1,020; IC 95% 1,004-1,035; p=0,012).

Conclusioni. I risultati di questo lavoro confermano la maggior sensibilità dell'ecografia rispetto all'esame clinico nella ricerca di xantomi tendinei. Tale metodica, associata ad un'accurata anamnesi e ad un esame obiettivo completo, potrebbe condurre ad una diagnosi più precoce di Ipercolesterolemia Familiare.