

STUDI SISA

STUDIO LIPIGEN: APERTURA A NUOVE DISLIPIDEMIE GENETICHE

LIPIGEN Study: opening to new genetic dyslipidaemias

GRUPPO LIPIGEN

SUMMARY

Genetic dyslipidemias are a heterogeneous group of diseases characterized by alterations of lipid fractions, due to the presence of mutations in genes coding for proteins involved in synthesis, transport, and metabolism of plasma lipoproteins. To promote the clinical and genetic diagnosis of familial dyslipidemias, in 2012 the Italian Atherosclerosis Society (SISA) through its Foundation started the LIPIGEN study, initially focused on familial hypercholesterolemia. The recent progress in the field of rare dyslipidemias suggested the need to extend the LIPIGEN registry also to severe hypertriglyceridemias, in particular to familial chylomicronaemia syndrome (FCS). FCS is a rare, inherited disorder of triglyceride-rich lipoprotein (TRLs) metabolism, characterized by severe hypertriglyceridaemia (HTG), persistence of chylomicrons in plasma, TG levels higher than 885 mg/dL, and increased risk of recurrent episodes of potentially fatal pancreatitis. However, a diagnosis of FCS is present only in about 1-2% of subjects with hypertriglyceridemia, while multifactorial chylomicronemic syndrome (MCS) is more common.

Based on clinical experience in Italy, the LIPIGEN scientific committee has developed a score for the discrimination of adults with FCS or MCS from other dyslipidemias. It consists of point system that takes into account information related to personal clinical history and main clinical manifestations of these pathologies. Starting from autumn 2020, an *ad hoc* section will be available within the LIPIGEN register, to begin the data collection of subjects with FCS/MCS suspicion, representing the first step towards opening the register to other forms of familial dyslipidemias.

Key words: *Genetic dyslipidaemias, Pathology registry, Chylomicronemia syndrome, Severe hypertriglyceridaemias.*

Le dislipidemie genetiche sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da alterazioni di alcune frazioni lipidiche, conseguenti alla presenza di mutazioni in diver-

si geni che codificano per proteine coinvolte nella sintesi, trasporto e metabolismo delle lipoproteine plasmatiche.

Alcune di queste dislipidemie familiari sono considerate malattie rare, altre invece interessano un numero maggiore di soggetti, risultando purtuttavia ancora sotto-diagnosticate e sotto-trattate nella popolazione generale (1, 2).

Per promuoverne e facilitarne la diagnosi clinica e genetica, dal 2009 la Società

Indirizzo per la corrispondenza

Marta Gazzotti
SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti, 9 – 20133 Milano
E-mail: marta.gazzotti@unimi.it

Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) sostiene il Network LIPIGEN (acronimo in inglese di "*Lipid TransPort Disorders italian Genetic Network*"), una rete di centri con nota esperienza nella gestione di soggetti affetti da dislipidemie su tutto il territorio italiano. Altri obiettivi di questo progetto consistono nel contribuire ad aumentare la consapevolezza e favorire la ricerca consorziata nell'ambito delle dislipidemie genetiche in Italia. Sulla base di queste premesse e traendo vantaggio dalla rete così creata, nel 2012 la SISA, attraverso la sua Fondazione, ha avviato lo studio LIPIGEN, uno studio osservazionale, multicentrico, in parte retrospettivo e in parte prospettico, finalizzato alla creazione di un database nazionale di soggetti affetti da dislipidemie genetiche, sia più frequenti che rare (3). Lo studio LIPIGEN è iniziato focalizzandosi sulla forma più comune di queste dislipidemie, rappresentata dall'ipercolesterolemia familiare, portando all'analisi genetica di più di 6.000 soggetti con diagnosi clinica di FH e permettendo il consolidamento non solo del Network creato ma anche delle modalità per la raccolta ed analisi dei dati.

Poiché in tempi recenti sono stati fatti progressi importanti nell'ambito delle malattie rare del metabolismo lipidico, come documentato dal recente *Consensus* sulle dislipidemie rare pubblicato dall'*European Atherosclerosis Society* (EAS), si è ritenuto il momento opportuno per estendere il registro LIPIGEN anche alle ipertrigliceridemie severe (1), in particolare alla sindrome chilomicronemica familiare (in inglese *familial chylomicronaemia syndrome* - FCS).

La sindrome chilomicronemica primaria

L'FCS è una rara malattia monogenica a trasmissione autosomica recessiva del me-

tabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TRLs), caratterizzata da grave ipertrigliceridemia (HTG), con presenza di chilomicroni a digiuno e livelli di trigliceridi (TG) superiori a 885 mg/dL, e associata ad un aumentato rischio di episodi ricorrenti di pancreatite potenzialmente fatale. Nei soggetti affetti da questa patologia, i chilomicroni prodotti dagli enterociti dopo un pasto, anziché essere fisiologicamente eliminati dopo circa 4 ore, tendono ad accumularsi in circolo (chilomicronemia). Ciò è dovuto ad una mancata/ridotta funzionalità della lipasi lipoproteica (LPL), enzima situato sulla superficie endoteliale del tessuto adiposo e muscolare e deputato all'idrolisi dei TG presenti nelle TRLs nel plasma (4). Questa condizione è dovuta principalmente a mutazioni *loss-of-function* in omozigosi o eterozigosi composta nel gene che codifica per LPL (circa nel 90% dei casi) o nei geni di alcuni dei suoi modulatori, cioè fattori interagenti implicati nella lipolisi.

Le due forme familiari di chilomicronemia maggiormente conosciute e studiate sono causate da mutazioni a carico di uno dei due geni seguenti:

- gene della lipoprotein lipasi (*LPL*), con conseguente deficit della normale funzione dell'enzima LPL, deputato al catabolismo ed alla rimozione dei trigliceridi provenienti dalle lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) e dai chilomicroni;
- gene dell'apolipoproteina C2 (*APOC2*), con conseguente alterazione di apoC2, attivatore di LPL.

Recentemente, sono stati identificati anche casi di ipertrigliceridemia severa a trasmissione autosomica recessiva causati da mutazioni in altri geni che codificano per fattori coinvolti nel catabolismo delle TRLs: *APOA5* (codificante per l'apolipoproteina A5, un modulatore della funzione di LPL in grado di stabilizzare il complesso lipopro-

teina-enzima), *GPIHBP1* (codificante per la proteina *glycosyl-phosphatidyl-inositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1*, che stabilizza il legame di LPL ai chilomicroni, creando una piattaforma molecolare per la lipolisi) e *LMF1* (codificante per il fattore di maturazione della lipasi 1, coinvolto nella produzione intracellulare della forma matura di LPL) (4). Inoltre, mutazioni nel gene *CREB3L3* sono responsabili di rari casi di ipertrigliceridemia severa dominante.

Una diagnosi di FCS è tuttavia presente solo in circa l'1-2% dei soggetti affetti da ipertrigliceridemia, mentre più comune risulta essere la sindrome chilomicronemica multifattoriale (in inglese, *multifactorial chylomicroneamia syndrome* - MCS) (5). La MCS può essere dovuta a una suscettibilità poligenica, alla presenza di mutazioni in forma eterozigote in uno dei geni che nello stato omozigote causerebbero FCS, o alla presenza di fattori secondari non genetici, tra cui comorbidità note per causare un aumento dei livelli di TG plasmatici (tra cui diabete non controllato e ipotiroidismo), fattori ambientali (come abuso di alcol e cattiva alimentazione) e alcuni trattamenti farmacologici (come estrogeni, glucocorticoidi, farmaci neurolettici) (6).

Manifestazioni cliniche e diagnosi

Le manifestazioni cliniche di FCS, che si possono presentare fin dalla giovane età, includono sintomi gastrointestinali, come la comparsa di dolore addominale ricorrente, oppure più gravi episodi di pancreatite acuta. In aggiunta, altri sintomi caratteristici di FCS sono la presenza di plasma lattescente, xantomi eruttivi, *lipemia retinalis* ed epatosplenomegalia, a cui si possono aggiungere sintomi neurologici come irritabilità, alterazioni della memoria e depressione (7).

Nella pratica clinica, tuttavia, questo raro fenotipo FCS può essere facilmente confuso con il più diffuso fenotipo MCS, con un ritardo nella diagnosi di FCS purtroppo successivo solo allo sviluppo di pancreatite acuta. La ricerca di mutazioni a carico dei geni coinvolti risulta quindi cruciale per identificare le basi genetiche della malattia. Sono presenti tuttavia alcune differenze tra queste due forme di sindrome chilomicronemica, che sono state prese in considerazione da un gruppo di esperti a livello internazionale per la creazione di uno score diagnostico che potesse essere utile per discriminare tra FCS e MCS (8).

FCS e MCS si possono differenziare, ad esempio, per i valori di TG che risultano essere molto elevati (>885 mg/dL) per diverse settimane o mesi nel primo caso, mentre hanno una maggiore variabilità e risultano più sensibili alle modifiche dietetiche e/o alla terapia nei soggetti con MCS. In aggiunta al fenotipo lipidico, anche alcune caratteristiche cliniche supportano la diagnosi di FCS, piuttosto che la più comune MCS: la FCS si manifesta in pazienti più giovani, principalmente senza fattori secondari, ad eccezione della gravidanza e dell'uso di estrogeni orali contraccettivi, mentre la MCS si presenta tipicamente in pazienti adulti in sovrappeso con sindrome metabolica. Inoltre, la presenza di pancreatite acuta è più frequente nell'FCS rispetto alla MCS a causa della risposta parziale a un basso contenuto di grassi dieta e a concentrazioni plasmatiche più elevate di TG.

Studio LIPIGEN e ipertrigliceridemie severe

All'interno dello Network LIPIGEN, il comitato scientifico ha elaborato, sulla base dell'esperienza clinica sul territorio italiano, uno score utilizzabile nei soggetti

adulti e in grado di discriminare FCS o MCS dalle altre forme di dislipidemie. Questo score consiste in un sistema a punti che tiene in considerazione la storia clinica del soggetto e le principali manifestazioni di queste patologie, assegnando a ciascuna voce un relativo punteggio, come riportato in *Tabella 1*.

Sulla base dei valori plasmatici di trigliceridi possono venire assegnati da 4 a 8 punti, prevedendo invece la sottrazione di 2 punti nel caso di precedenti valori di TG <200 mg/dL. A questi, vanno poi sommati i punteggi relativi all'eventuale assenza di

risposta alla terapia con fibrati e omega-3 (+2), alla presenza di manifestazioni eruttive cutanee (+2), *lipemia retinalis* (+2), epatosplenomegalia (+2), storia di dolore addominale ricorrente (+3) o pancreatite (+4).

Un punteggio totale inferiore a 6 indica una diagnosi improbabile di FCS o MCS, un punteggio compreso tra 6 e 7 una diagnosi probabile di FCS/MCS e un punteggio maggiore o uguale a 8 una diagnosi definita di FCS. Per i soggetti con diagnosi probabile o definita, è consigliata l'esecuzione del test genetico al fine di identificare l'eventuale presenza di mutazioni a carico dei geni coinvolti nella patologia.

Tabella 1 - Score per la diagnosi di FCS/MCS costruito per pazienti italiani adulti.

Storia clinica	Punti
Paziente con trigliceridi >1000 mg/dL Da un periodo di tempo maggiore di 20 anni	Si = 7 Si = 8
Paziente con trigliceridi >1000 mg/dL entro i primi 3 anni di età	Si = 8
Paziente con trigliceridi >500 mg/dL in gravidanza	Si = 7
Paziente con trigliceridi tra 500 e 1000 mg/dL	Si = 4
Paziente con precedente valore di trigliceridi <200 mg/dL	Si = -2
Assenza di risposta alla terapia (fibrati ed omega-3)	Si = 2
Paziente con manifestazioni eruttive cutanee	Si = 2
Paziente con <i>Lipemia retinalis</i>	Si = 2
Paziente con storia di dolore addominale ricorrente	Si = 3
Paziente con pancreatite	Si = 4
Paziente con epatosplenomegalia	Si = 2
Punteggio totale	_____
Diagnosi	
<input type="checkbox"/> FCS/MCS improbabile	(<6)
<input type="checkbox"/> FCS/MCS probabile	(6-7)
<input type="checkbox"/> FCS definita	(≥8)

Conclusioni e prospettive

Così come da anni avviene per l'ipercolesterolemia familiare, nel contesto dello studio LIPIGEN dall'autunno 2020 sarà disponibile una sezione *ad hoc* per la raccolta di informazioni riferite ai soggetti con sospetto di FCS/MCS, rappresentando il primo step verso l'apertura del registro alle altre forme di dislipidemie familiari. Ciò permetterà di identificare anche i soggetti affetti da queste tipologie di ipertrigliceridemie severe sul territorio italiano mediante l'utilizzo di protocolli condivisi, validare il sospetto diagnostico e inviare il campione ai laboratori specializzati per l'analisi genetica solo laddove ci sia un forte probabilità di origine monogenica della patologia. L'analisi dei dati raccolti permetterà di effettuare la stima della prevalenza, dell'incidenza delle forme rare di dislipidemie genetiche e l'identificazione di eventuali clusters e/o sottopopolazioni a rischio; da questi risultati si potranno derivare priorità sia per intraprendere interventi sanitari mirati sia per indirizzare studi riguardanti la eziopatogenesi e l'identificazione di fattori che possono condizionare la prognosi di specifiche forme rare.

RIASSUNTO

Le dislipidemie genetiche sono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da alterazioni di alcune frazioni lipidiche, per la presenza di mutazioni in diversi geni che codificano per proteine coinvolte nella sintesi, trasporto e metabolismo delle lipoproteine plasmatiche. Per promuoverne e facilitarne la diagnosi clinica e genetica, nel 2012 la Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi, attraverso la sua Fondazione, ha avviato lo studio LIPIGEN, inizialmente focalizzato sulla forma più comune di queste dislipidemie, rappresentata dall'ipercolesterolemia familiare. Visti però i recenti ed importanti progressi nell'ambito delle malattie rare del metabolismo lipidico, si è ritenuto opportuno estendere il registro LIPIGEN anche alle ipertrigliceridemie severe, in particolare alla sindrome chilomicronemica familiare (FCS). L'FCS è una rara malattia monogenica a trasmissione autosomica recessiva del metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (TRLs), caratterizzata da grave ipertrigliceridemia (HTG), con presenza di chilomicroni a digiuno e livelli di trigliceridi (TG) superiori a 885 mg/dL, e associata ad un aumentato rischio di episodi ricorrenti di pancreatite potenzialmente fatale. Una diagnosi di FCS è tuttavia presente solo in circa l'1-2% dei soggetti affetti da ipertrigliceridemia, mentre più comune risulta essere la sindrome chilomicronemica multifattoriale (MCS). Sulla base dell'esperienza clinica sul territorio italiano, il comitato scientifico LIPIGEN ha elaborato uno score utilizzabile nei soggetti adulti e in grado di discriminare FCS o MCS dalle altre forme di dislipidemie, che consiste in un sistema a punti che tiene in considerazione la storia clinica del soggetto e le principali manifestazioni di queste patologie, assegnando a ciascuna voce un relativo punteggio. Dall'autunno 2020, all'interno del registro LIPIGEN sarà quindi disponibile una sezione *ad hoc* per la raccolta di informazioni riferite ai soggetti con sospetto di FCS/MCS, rappresentando il primo step verso l'apertura della raccolta dati alle altre forme di dislipidemie familiari.

Parole chiave: *Dislipidemie genetiche, Registro di patologia, Sindrome chilomicronemica, Ipertrigliceridemie severe.*

Bibliografia

1. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8: 50-67.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013; 34: 3478-90a.
3. Averna M, Cefalù AB, Casula M, et al. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atherosclerosis.* 2017; 29: 11-16.
4. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia-current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11: 352-362.
5. Dron JS, Wang J, Cao H, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol.* 2019; 13: 80-88.
6. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2: 655-666.
7. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007; 176: 1113-1120.
8. Moulin P, Dufour R, Averna M, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis.* 2018; 275: 265-272.