

**DIAGNOSTICA**

# IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE (PDTA) PER LE DISLIPIDEMIE EREDITARIE: L'ESPERIENZA DEL CENTRO REGIONALE DI RIFERIMENTO PER LA DIAGNOSI E LA CURA DELLE DISLIPIDEMIE EREDITARIE DELLA TOSCANA

Lipid-lowering therapy in a realistic diagnostic-therapeutic care pathway: the experience of Tuscany Reference Center for diagnosis and treatment of inherited dyslipidemias

**TIZIANA SAMPIETRO, BEATRICE DAL PINO, FEDERICO BIGAZZI, FRANCESCO SBRANA, MASCIA PIANELLI, ROBERTA LUCIANI, CARMELITA PALRANGELI, CARMEN CORCIULO**

*Lipoapheresis Unit and Reference Center for Inherited Dyslipidemias, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Italy*

**Indirizzo per la corrispondenza**

Tiziana Sampietro, MD  
Lipoapheresis Unit and Reference Center  
for Inherited Dyslipidemias  
Fondazione Toscana Gabriele Monasterio  
E-mail: tiziana.sampietro@gmail.com

**Premesse**

A supporto del razionale illustrato, è importante sottolineare alcuni aspetti fenomenologici riguardanti le dislipidemie ereditarie (DE) nella loro caratterizzazione epidemiologica e di gestione assistenziale che, ad oggi, trovano scarsa consapevolezza in medici e pazienti.

**SUMMARY**

*Background.* Optimal use of lipid-lowering therapy (LLT) after acute coronary syndromes needs to be intensified.

Fondazione Toscana Gabriele Monasterio (FTGM) is a cardiopulmonary tertiary-level Institute, with cath-lab hub for acute coronary syndrome, adult and paediatric cardiac surgery center, referral facility for heart failure, primitive pulmonary hypertension patients and reference center for inherited dyslipidemias, rare lipid disorders with lipoprotein apheresis unit.

*Study design.* To optimize the LLT, in FTGM, we developed a diagnostic-therapeutic care pathway (DTCP) for subjects admitted with acute coronary syndrome because:

- 1) inherited atherogenic dyslipidemias have an expected prevalence up to 75% among coronary patients under 65 years of age and are usually unrecognized;
- 2) in the POSTER study on Italian patients with a recent coronary artery event, heterozygous familial hypercholesterolemia shows about 5.1% prevalence, which indicates the need of early identification to improve their cardiovascular risk management;
- 3) plasma levels of Lp(a) are definite risk factor for atherosclerotic cardiovascular disease and their measurement, in the cascade screening of familial hypercholesterolemia, are strongly recommended;
- 4) statin-associated muscle symptoms are a major determinant of poor treatment adherence and/or statin discontinuation.

The DTCP in inherited dyslipidemias involves dialogue between the cardiologist who manages acute coronary syndrome and the lipidologist, in order to assess the correct diagnosis, to initiate the cascade screening, to proceed with the best LLT and to perform patient's personalized follow-up.

*Conclusion.* DTCP has a pivotal role to improve the LLT effectiveness; the first cardiovascular event must signal the opportunity to start a personalized LLT and an unmissable opportunity to activate the cascade testing for studied case and relatives.

**Keyword:** *Cascade screening, diagnostic-therapeutic care pathway, inherited dyslipidemias, lipid-lowering therapy, lipoprotein (a).*

- Le DE rappresentano le malattie genetiche a più elevata prevalenza.
- Le DE aterogene sono la causa più frequente di malattia cardiovascolare prematura.

Il frequente riscontro di una trasmissibilità di tipo autosomico dominante, facilita due tipologie d'intervento con un elevato potenziale di intervento:

- 1) l'individuazione del probando per la prevenzione cardiovascolare;
- 2) l'indagine a cascata dei familiari per la diagnosi precoce e la prevenzione delle complicanze cardiovascolari, nella loro insorgenza e/o nel processo delle varie fasi di progressione e aggravamento.

Sorprendentemente e, a tutta prima inspiegabilmente, nella pratica clinica, la mancata diagnosi delle DE rappresenta un fenomeno diffuso (1, 2). È imperativo, in-

vece, che si sviluppi una grande azione riparativa.

Il riconoscimento diagnostico, nel probando, è prerequisite imprescindibile per una diagnosi precoce ed un'efficace prevenzione secondaria. La pratica sistematica di queste azioni ridurrebbe l'incidenza degli eventi cardiovascolari determinando una diminuzione della spesa sanitaria e dei costi sociali.

Le Società per lo studio dell'aterosclerosi, italiana (SISA), europea (EAS), internazionale (IAS) rappresentano i più autorevoli e instancabili protagonisti della produzione e diffusione della cultura sulle dislipidemie, realizzando studi, attivazioni di registri, organizzazioni di reti, consensus e linee guida. Sul territorio italiano, la SISA, si impegna con molte iniziative quali la Lipid Academy, SISAcademy, il progetto Lipi-

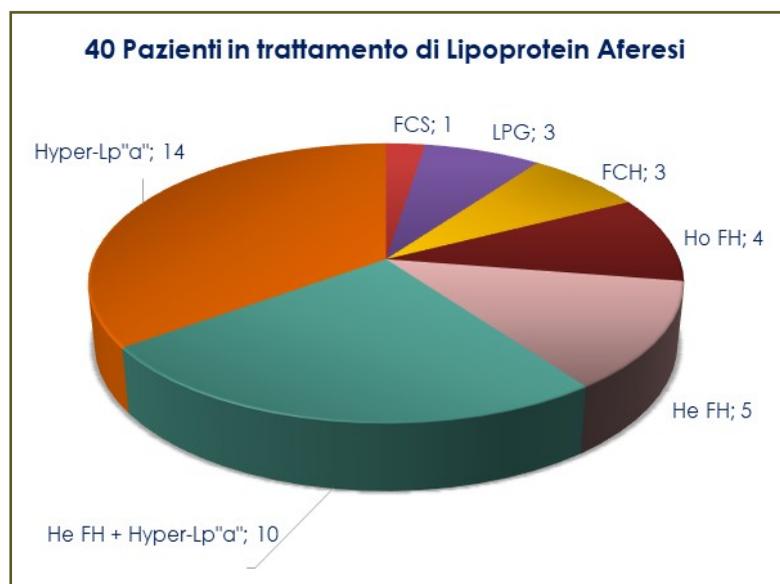
gen e la rete sull'ipercolesterolemia Familiare Omozigote nell'opera di sensibilizzazione, conoscenza ed intervento sulla ipercolesterolemia – la forma più nota e più studiata – e ciononostante, spesso troppo frequentemente non riconosciuta. Sulle altre forme di DE c'è molta strada da fare.

Speculando sulle possibili cause del fenomeno, è plausibile attribuire la sottostima delle DE (1, 2) alla “mancanza di agibilità assistenziale” per questi soggetti, ovvero la mancanza di strutture assistenziali specializzate sul territorio. Le DE non hanno un “affidamento assistenziale” preciso: “A chi si rivolgono questi pazienti? A chi il compito della diagnosi? Per la gran parte delle malattie esiste una corrispondenza tra patologia, disciplina medica e cura. I pazienti con DE sembrano soffrire di un bias accademico assistenziale, sono “confusi” o mal classificati, riferiti e trattati da medici curanti o da cardiologi che, spesso, non sono esperti di metabolismo e lipidologia. Meglio di qualsiasi altra considerazione, due evidenze rendono chiara la necessità di affrontare con urgenza la questione:

- La prevalenza di tutte le forme di DE uguaglia quella del diabete.
- I servizi assistenziali specialistici sono limitati a pochi Centri di riferimento, di eccellenza e di ricerca, nonostante la lipidologia sia riconosciuta a livello internazionale come una specialità medica.

### Il contesto storico e la quotidianità

Il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale (PDTA) proposto è il risultato di un modus operandi “costruito” nel tempo con la conquista di riconoscimenti e norme di facilitazione per l'assistenza alle DE. Grazie all'impegno del primo coautore del presente lavoro, nel Decreto Ministeriale 329/1999 le DE sono comparse per la prima volta nella lista delle patologie croniche e invalidanti esenti da ticket sanitario, così come il trattamento di plasmaferesi selettiva, una terapia salvavita per moltissimi pazienti con DE gravi [HoFH, HeFH e iper Lp(a)]. Questa norma ha consentito la nascita ed il consolidamento del Centro di Lipoprotein Aferesi di Pisa, oggi il più atti-



**Figura I**

Schema del volume di attività di lipoprotein aferesi del Centro di Riferimento per la Diagnosi e Cura delle Dislipidemie Ereditarie della Toscana (dati del 2022).

*Legenda:*

*FCH - Ipercolesterolemia familiare combinata;  
FCS - Sindrome da Chilomicronemia Familiare;  
HeFH - Ipercolesterolemia familiare eterozigote;  
HoFH - Ipercolesterolemia familiare omozigote;  
LA - lipoprotein aferesi;  
LPG - glomerulopatia da lipoproteine.*

**Tabella I - Volume di attività del Centro di Riferimento per la Diagnosi e Cura delle Dislipidemie Ereditarie della Toscana.**

Anno*	Prime visite	Visite di controllo	Televisite	Trattamenti di Lipoprotein Aferesi
2018	219	1076	–	588
2019	146	957	–	568
2020°	169	985	495	521
2021°	300	1457	147	540
2022#	285	1612	116	601

Legenda: \* - staff clinico composto da cinque unità (tre medici e due infermiere); ° - pandemia da COVID-19; # - riduzione di un'unità di personale medico.

vo in Italia (*Figura 1 e Tabella 1*), oltre a facilitare l'assistenza in tutto il territorio nazionale.

Negli anni è stato disegnato uno schema di follow-up standardizzato mirato all'inquadramento diagnostico con la definizione del profilo lipidico (colesterolo, trigliceridi, HDL, Lp(a), Apolipoproteine AI, B ed E), delle indagini per la funzionalità epatica (transaminasi, gamma GT, CPK) per valutare l'efficacia e la tollerabilità delle terapie intraprese.

Un primo step della diagnosi delle complicanze cardiovascolari viene compiuto mediante ECG da sforzo ecocardiografia, eco Doppler VCA ed ecografia dell'addome con la prima finalità di escludere aneurismi aortici, oltre che di acquisire gli altri dati di una indagine così informativa

L'inserimento della lipoprotein aferesi nel nomenclatore della Regione Toscana ed il riconoscimento della sede di Pisa come Centro regionale di riferimento per la diagnosi e la cura delle Dislipidemie Ereditarie (Centro DISE) sono stati momenti essenziali del percorso di crescita del centro di Pisa.

L'inclusione del Centro DISE in un Istituto cardiologico multidisciplinare (Istituto di Fisiologia Clinica prima, Fondazione CNR Regione Toscana poi), tecnologicamente all'avanguardia, ha rappresentato un contesto certamente facilitante. FTGM

è un istituto di cura per patologie di interesse cardio-polmonari di terzo livello (123 posti letto; oltre 5.000 ricoveri all'anno), con *cath-lab hub* per le sindromi coronariche acute, centro di cardiocirurgia adulta e pediatrica, struttura di riferimento per scompenso cardiaco e per pazienti con ipertensione polmonare primitiva oltreché centro di riferimento per dislipidemie ereditarie della regione Toscana con unità operativa di lipoprotein aferesi.

La disponibilità di un'unica cartella clinica elettronica ha, per esempio, reso semplice abilitare la richiesta per una consulenza lipidologica, il primo atto di un circolo virtuoso per la diagnosi, la terapia personalizzata e lo screening a cascata dei familiari, schematizzato come segue.

- La consulenza lipidologica prevede:
- Classificare la dislipidemia in primitiva o secondaria.
  - Identificare la forma specifica di Dislipidemia Ereditaria.
  - Selezionare la terapia ipolipemizzante appropriata.
  - Definire gli intervalli di follow-up in cui verificare efficacia e tollerabilità della terapia.
  - Monitorare le complicanze cardiologiche in sinergia col cardiologo di riferimento.
  - Screening dei familiari.

L'ossatura del PDTA è in uso ormai da

decenni, anche se risorse spesso non proporzionali alle necessità non ne abbiano garantito un'applicazione sistematica. Nel 2018, a seguito di riunioni specifiche per la condivisione e l'adattamento delle procedure, il PDTA è stato adottato anche dalla sede di Massa della Fondazione. Oggi, ogni paziente segnalato attiva un percorso ambulatoriale dedicato per le dislipidemie.

L'importanza dell'applicazione del PDTA diventa stringente nella caratterizzazione dei pazienti coronarici di età inferiore ai 65 anni in cui, nonostante la prevalenza di dislipidemie ereditarie aterogene possa arrivare al 75%, la corretta diagnosi risulta troppo frequentemente incompleta o mancante.

Occorre infatti tener presente i seguenti punti:

- Nella casistica italiana, soggetti ricoverati per un evento coronarico (studio POSTER), hanno una prevalenza di ipercolesterolemia familiare eterozigote (la forma meno frequente di DE) di circa 5,1% (3). La caratterizzazione del rischio cardiovascolare di questi soggetti non può dunque prescindere da una diagnosi precoce di DE.
- Elevate concentrazioni plasmatiche di

lipoproteina(a) [Lp(a)] rappresentano un fattore di rischio indipendente per la malattia cardiovascolare aterosclerotica. Pur di fronte a questa evidenza, la misura della Lp(a) non è eseguita di routine nei soggetti con sindrome coronarica acuta (4). In attesa della disponibilità degli oligonucleotidi anti-senso (oggi in fase III), la lipoprotein aferesi è l'unico presidio terapeutico efficace (5).

- Nella coorte italiana dello studio PROSISA, i sintomi muscolari associati alla terapia con statine hanno una prevalenza del 9,6% (6) e costituiscono un importante determinante per la riduzione dell'aderenza terapeutica, soprattutto nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) che spesso non riescono a raggiungere il target di colesterolo LDL, pur in terapia con PCSK9i (7).
- La presenza di DE nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica aumenta il rischio per futuri eventi cardiovascolari. In *Tabella 2* e in *Tabella 3* sono schematizzate le caratteristiche cliniche delle principali forme di ipercolesterolemia familiare i cui criteri possono suggerire al clinico il sospetto diagnostico.

**Tabella 2 - Caratteristiche delle principali ipercolesterolemie familiari.**

	Prevalenza	Lipoproteine coinvolte	Geni coinvolti	Aterogenicità	Xantomatosi
Ipercolesterolemia familiare combinata (FCH)	1:100 - 200	LDL, ↑VLDL, ↑Apo B	↑USF1 + geni modificatori	+	-
Ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)	1:500	↑LDL	Recettore LDL, PCSK9, Apo B	+	+
Ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH)	1:106	↑↑LDL	Recettore LDL, PCSK9, Apo B	+	+
Disbetalipoproteinemia familiare	1:5000	↑↑IDL, remnants dei chilomicroni	Apo E	Non valutata	+
Deficit familiare di lipoprotein-lipasi o apo CII	1:106	↑chilomicroni, ↑↑VLDL	LDL, Apo C2	-	+

Legenda: IDL - lipoproteine a densità intermedia; LDL - lipoproteine a bassa densità; PCSK9 - proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; USF1 - gene codificante per upstream stimulatory factor-1; VLDL - lipoproteine a densità molto bassa.

**Tabella 3 - Criteri clinici delle principali ipercolesterolemia familiari (20, 22, 23).**

	Criteri Clinici
Ipercolesterolemia familiare combinata (FCH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL <math>\geq</math>160 mg/dl e/o trigliceridi <math>\geq</math>200 mg/dl con familiari di I° e/o II° affetti da dislipidemia con fenotipi multipli e variabili nel tempo</li> <li>• Apo B lipoproteina <math>\geq</math>120 mg/dl e trigliceridi <math>\geq</math>133 mg/dl in presenza di familiarità per CAD</li> </ul>
Ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL <math>\geq</math>190 mg/dl nell'adulto (<math>\geq</math>160 mg/dl nel bambino) e un familiare di primo grado con elevati livelli di LDL, CAD prematura o mutazione nota a carico dell'recettore per LDL / mutazione nota difettiva dell'Apo B lipoproteina</li> </ul>
Ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LDL <math>&gt;</math>500 mg non in trattamento farmacologico (o <math>&gt;</math>300 mg/dl in terapia) associato ad almeno una delle due seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> <li>- presenza di xantomi cutanei o tendinei prima dei 10 anni di età</li> <li>- riscontro di elevati livelli di LDL compatibili con HeFH in entrambi i genitori</li> </ul> </li> <li>• LDL <math>\geq</math>400 mg/dl con valvulopatia aortica o con presenza di xantomi prima dei 20 anni di età</li> </ul>

Legenda: CAD – *coronary artery disease*; FCH - Ipercolesterolemia familiare combinata; HeFH - Ipercolesterolemia familiare eterozigote; HoFH - Ipercolesterolemia familiare omozigote; LDL - lipoproteine a bassa densità.

– Il primo evento cardiovascolare (in FTGM sono annualmente ricoverati circa 100 soggetti con età  $<$ 65 anni (2)) ha rappresentato, per noi, l'occasione per iniziare un percorso personalizzato ed avviare una corretta prevenzione cardiovascolare che non può prescindere dallo screening dei familiari per la diagnosi di DE.

### PDTA per la sindrome coronarica acuta (SCA)

Alla luce delle nuove evidenze in merito all'utilizzo precoce dell'inibizione di PCSK9 nella SCA (8, 9) oltre alla corretta diagnosi è sempre più importante impostare una corretta terapia ipolipemizzante (LLT) al fine di raggiungere gli obiettivi di target terapeutico. È stato quindi automatico adeguare il PDTA ai soggetti ricoverati con sindrome coronarica acuta prevedendo un dialogo stringente tra il medico che gestisce la sindrome coronarica acuta e il lipidologo, al fine di valutare la corretta diagnosi, avviare lo screening a cascata, procedere con la terapia ipolipemizzante più idonea e programmare il follow-up personalizzato per il paziente (*Figura 2*).

Il sospetto di ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) utilizza semplici score come quello proposto dalla Dutch Clinic Network laddove, in caso di mancata risposta terapeutica dobbiamo sospettare forme omozigoti (*Figura 3*) da indirizzare a screening genetico.

Ad oggi numerose consensus indicano strategie terapeutiche utilizzando anche i nuovi farmaci ipolipemizzanti (10, 11) ma spesso è tralasciata la corretta diagnosi. Basti pensare che tra i pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica l'ipertrigliceridemia è presente in circa il 25% dei soggetti ed è associata a un rischio più elevato di eventi cardiovascolari (12). In questo fenotipo possono rientrare i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare combinata (FCH). Il sospetto clinico per questa malattia deve essere posto se rileviamo un dosaggio di Apo B lipoproteina  $>$ 120 mg/dl e di trigliceridi  $>$ 133 mg/dl in presenza di anamnesi familiare positiva per cardiopatia ischemica precoce (10). Dobbiamo inoltre considerare che i soggetti affetti da FCH si possono giovare di approcci terapeutici che dovrebbero includere, in prima istanza anche "vecchi farmaci" come i fibrati.

Inoltre è noto che molti pazienti con iper-

colesterolemia familiare eterozigote HeFH non riescono a raggiungere il target di colesterolo LDL nonostante la terapia con PCSK9i, specialmente in presenza di intolleranza alla terapia con statine. Nella nostra

esperienza ciò si verifica nel 69% dei pazienti con HeFH già complicata da cardiopatia ischemica (10). Questi pazienti troveranno beneficio con l'utilizzo additivo dell'acido bempedoico ai farmaci PCSK9i (13).

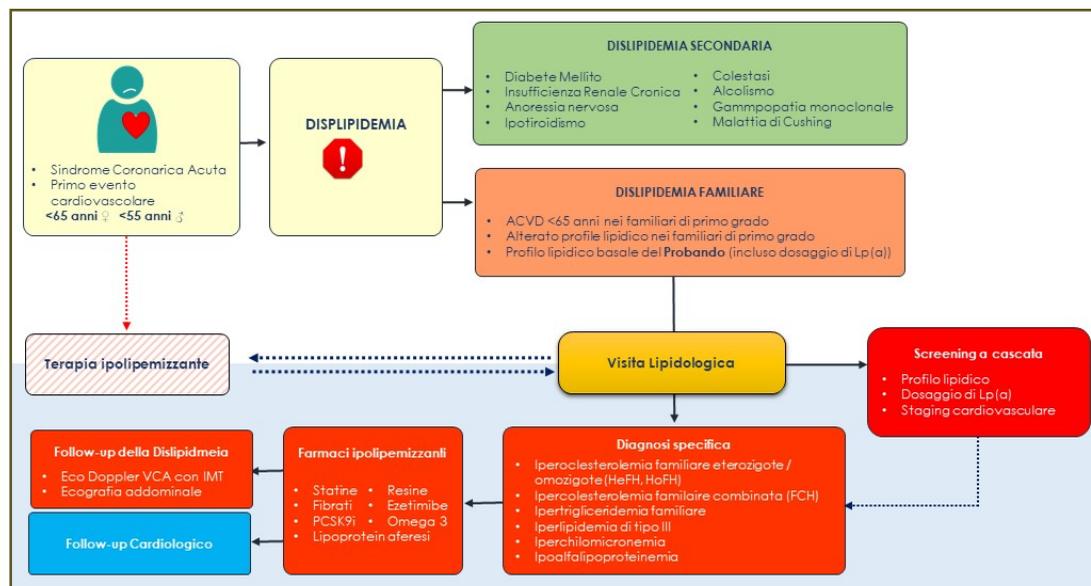


Figura 2 - Schema del percorso diagnostico terapeutico (PDTA) per l'identificazione delle dislipidemie ereditarie dopo sindrome coronarica acuta (19).

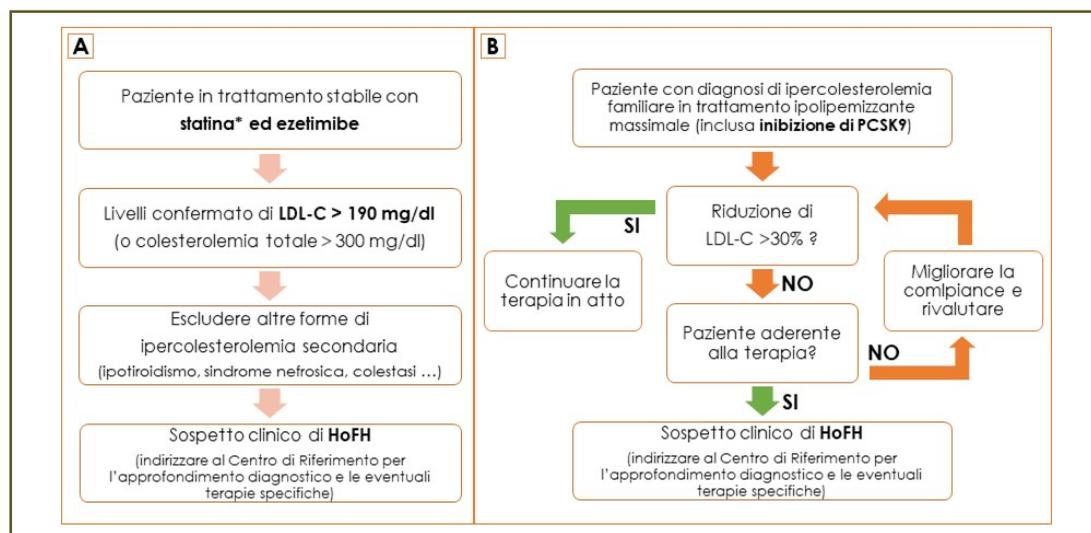


Figura 3 - Algoritmo per il sospetto clinico di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) in trattamento con statina/ezetimibe (Pannello A) o con PCSK9i (Pannello B) (20).

Legenda: \* - statina alla massima dose tollerata.

## Lipoproteina (a)

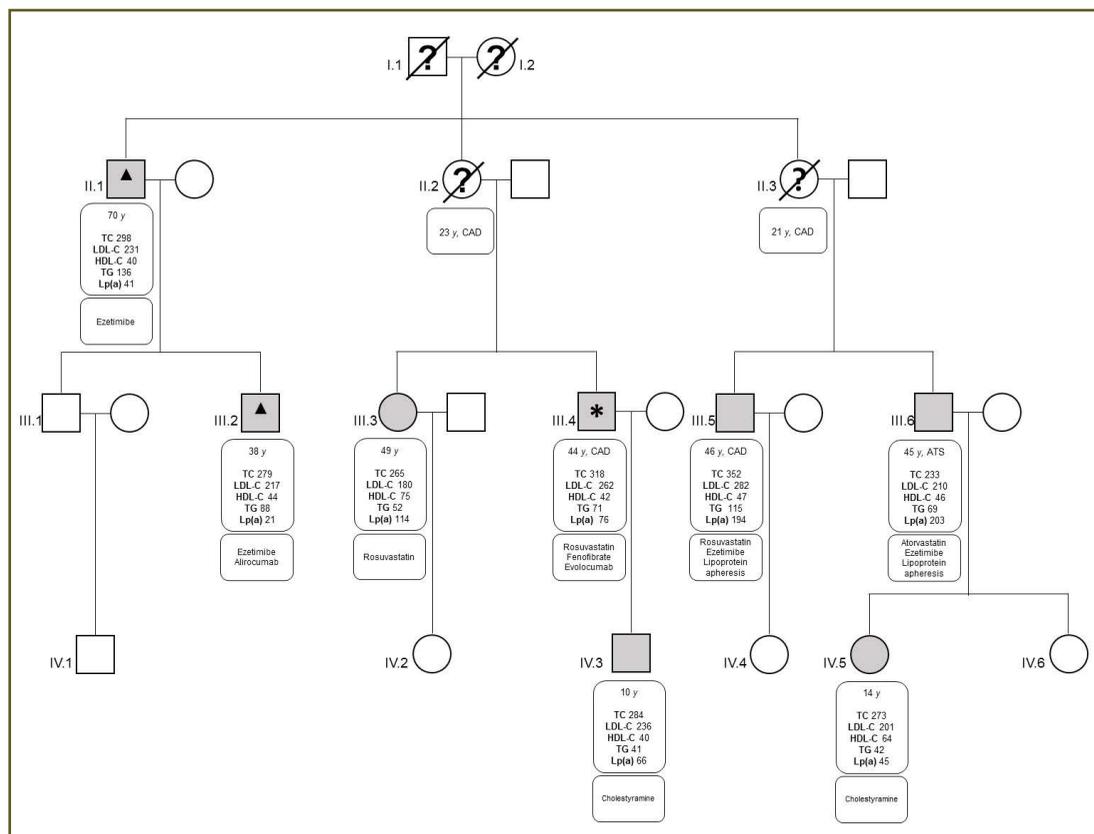
Il ruolo centrale della Lp(a) nelle malattie cardiovascolari è stato dimostrato già negli anni '80-90 e presso il nostro Istituto il dosaggio della Lp(a) è eseguito di routine sin da allora, soprattutto in presenza di altre forme più frequenti di dislipidemia (14).

Oggi sappiamo anche che questo fattore di rischio è un predittore utile della necessità di rivascolarizzazione coronarica

specialmente nelle donne (15) e che gli effetti dei PCSK9i sui livelli di Lp(a) non sono sufficienti (16).

In attesa degli oligonucleotidi anti-senso, la lipoprotein aferesi rimane l'unica arma efficace così come confermato anche dai dati italiani (17).

È paradigmatico il caso dell'albero genealogico riportato nella *Figura 4*, dove, partendo da un caso indice siamo riusciti a personalizzare la terapia ipolipemizzante per tutta la famiglia (18).



**Figura 4** - Esempio di personalizzazione della terapia ipolipemizzante associata a screening a cascata dei familiari. \* - Probando; ▲ - atassie spinocerebellari con concomitante iper-CPK; ATC - aterosclerosi periferica a carico dei vasi cerebroafferenti; CAD - malattia coronarica; y - anni.

*Legenda:* Il probando (soggetto III.4) è stato inviato al nostro Istituto dopo rivascolarizzazione coronarica ed è stata fatta diagnosi di HeFH (riscontro di mutazione del gene per il recettore LDL c.1860G>A). Gli altri membri della famiglia sono stati identificati mediante screening a cascata e di conseguenza trattati. In particolare, due cugini con livelli estremamente elevati di Lp(a) associati a HeFH sono stati indirizzati a lipoprotein aferesi per il contestuale riscontro di malattia coronarica trattata mediante rivascolarizzazione percutanea (soggetto III.5) e per rapida progressione di aterosclerosi carotidea nonostante la terapia con ipolipemizzante (soggetto III.6) (21).

## Le forme rare di dislipidemia ereditaria

Grazie all'approccio metodologico del PDTA da noi adottato, già con il suo primissimo step, ci è stato facile sospettare, indagare e individuare le DE rare che abbiamo in cura presso il nostro Centro. Esse, come è noto, costituiscono un gruppo geneticamente e clinicamente eterogeneo di disordini metabolici ereditari per i quali la diagnosi genetica risulta dirimente ma la prima valutazione clinica e l'appropriato approfondimento di laboratorio e strumentale, sono imprescindibili per il loro riconoscimento. La gestione di queste malattie è complessa e spesso richiede un approccio multidisciplinare per il coinvolgimento multiorgano che va oltre alle problematiche cardiovascolari su base aterosclerotica come lo sono, ad esempio, il coinvolgimento neurologico nella malattia di Tangier e quello renale nella glomerulopatia da lipoproteine e nel Deficit di Lecithin:cholesterol acyltransferasi. Per una miglior gestione clinica e sanitaria di questi pazienti è fondamentale sviluppare network specifici per una condivisione delle informazioni disponibili al fine di migliorare le possibilità di cura dei soggetti stessi. In *Tabella 4* è riportato l'elenco delle malattie identificate e seguite presso il nostro Centro.

## Considerazioni conclusive

Il percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale qui descritto è il risultato empirico di una lunga attività di ricerca e di assistenza che vede il paziente al centro, considerato nel suo contesto sociale e sanitario.

Tra gli effetti, quelli sociali sono i meno visibili e i più difficilmente valutabili. Tra quelli sanitari sono più evidenti quelli tesi a migliorare l'efficacia terapeutica e l'aderenza alla terapia.

Non si sottolinea a sufficienza l'importanza del fatto che il primo evento cardiovascolare deve essere l'occasione per iniziare un percorso personalizzato e un'occasione imprescindibile per attivare lo screening a cascata dei familiari includendo anche il dosaggio della Lp(a).

Oggi, il Centro di Pisa dispone di tutti i presidi terapeutici in commercio e sperimenta quelli di prossima introduzione: farmaci tradizionali, Lipoprotein Aferesi, farmaci indicati per le forme rare di DE (lomitapide e volanesorsen) e, grazie all'esperienza maturata durante la sperimentazione clinica con gli inibitori del PCSK9, è tra i centri prescrittori con il più alto numero di pazienti trattati.

**Tabella 4 - Forme di dislipidemia rara identificate e relative pubblicazioni scientifiche effettuate (24-32).**

Diagnosi	Numero di Casi	PMID
Ipercolesterolemia familiare omozigote null receptor	1	7545204, 31299859
Deficit di Lecithin:cholesterol acyltransferasi	2	15994445, 32486613
Malattia di Tangier	1	19470903
Sindrome da Chilomicronemia Familiare	2	23871465
Glomerulopatia da lipoproteine	6	–
Dislipidemia di tipo III	1	27263443
Ipercolesterolemia familiare in doppia eterozigosi	4	27578127
Deficit di Lipasi Acida Lisosomiale	1	–

Legenda: PMID - PubMed Identifier.

**RIASSUNTO**

**Background.** È necessario intensificare l'uso ottimale della terapia ipolipemizzante (LLT) dopo le sindromi coronariche acute. Fondazione Toscana Gabriele Monasterio (FTGM) è un centro di alta specialità per la cura delle patologie cardiovascolari e polmonari e struttura di riferimento per scompenso cardiaco, ipertensione polmonare primitiva e centro di riferimento per dislipidemie ereditarie della regione Toscana.

**Scopo dello studio.** Per ottimizzare la terapia ipolipemizzante abbiamo sviluppato un percorso assistenziale diagnostico-terapeutico (DDTA) per i soggetti ricoverati con sindrome coronarica acuta perché:

- 1) le dislipidemie aterogene ereditarie hanno una prevalenza attesa fino al 75% tra i pazienti coronarici di età inferiore a 65 anni e di solito non vengono riconosciute;
- 2) nello studio POSTER su pazienti italiani con un recente evento coronarico, l'ipercolesterolemia familiare eterozigote ha una prevalenza di circa il 5,1%, il che indica la necessità di un'identificazione precoce per migliorare la gestione del rischio cardiovascolare di questi pazienti;
- 3) i livelli plasmatici di Lp(a) rappresentano un ulteriore fattore di rischio per la malattia cardiovascolare aterosclerotica e la loro misurazione, nello screening a cascata dell'ipercolesterolemia familiare, è fortemente raccomandata;
- 4) i sintomi muscolari associati alle statine sono un fattore determinante della scarsa aderenza al trattamento e/o della sospensione della terapia ipolipemizzante.

Il PDTA nelle dislipidemie ereditarie prevede il confronto diretto tra il cardiologo che gestisce la sindrome coronarica acuta e il lipidologo, al fine di valutare la corretta diagnosi, avviare lo screening a cascata, procedere con il miglior LLT e programmare il follow-up personalizzato del paziente.

**Conclusioni.** Il PDTA ha un ruolo fondamentale per migliorare l'efficacia dell'LLT; il primo evento cardiovascolare deve segnalare l'opportunità di avviare un percorso personalizzato e l'imperdibile occasione per attivare il test a cascata ai familiari.

**Parole chiave:** *Dislipidemie ereditarie, lipoproteina (a), percorso diagnostico-terapeutico, screening a cascata, terapia ipolipemizzante.*

**Bibliografia**

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. 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.
2. Sampietro T, Pieroni S, Molinaro S, Sbrana F, Dal Pino B, Bigazzi F, et al. Inherited atherogenic dyslipidemias: are they correctly reported? *Eur J Prev Cardiol*. 2020. doi: 10.1177/2047487320930308.
3. Massimo Gulizia MM, Maggioni AP, Abrignani MG, et al. Prevalence Of familial hypercholesterolaemia (FH) in Italian Patients with coronary artery disease: The POSTER study. *Atherosclerosis*. 2020; 308: 32-38.
4. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73: 1029-1039.
5. Chiesa G, Zenti MG, Baragetti A, Barbagallo CM, Borghi C, Colivicchi F, et al. Consensus document on Lipoprotein(a) from the Italian Society for the Study of Atherosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2023. doi: org/10.1016/j.numecd.2023.07.019
6. Casula M, Gazzotti M, Bonaiti F, et al. PROSISA Study Group. Reported muscle symptoms during statin treatment amongst Italian dyslipidaemic patients in the real-life setting: the PROSISA Study. *J Intern Med*. 2020 Dec 1. doi: 10.1111/joim.13219.
7. Sbrana F, Pino BD, Bigazzi F, et al. A large Italian cohort on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27: 2284-2287.
8. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Häner JD, Lonborg J, et al. PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327: 1771-1781.
9. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316: 2373-2384.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC,

- Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41: 111-188.
11. Colivicchi F, Di Fusco SA, Scicchitano P, et al. Updated clinical evidence and place in therapy of bempedoic acid for hypercholesterolemia: AN-MCO position paper. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2021; 22: 162-171.
  12. Lawler PR, Kotrri G, Koh M, Goodman SG, Farkouh ME, Lee DS, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J.* 2020; 41: 86-94.
  13. Sbrana F, Dal Pino B, Bigazzi F, Sampietro T. A place for bempedoic acid: an effective therapeutic cooperation. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2023; 24: 75.
  14. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, Fuentes F, Watts GF, Mata P. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73: 1029-1039.
  15. Bigazzi F, Minichilli F, Sbrana F, Pino BD, Corsini A, Watts GF, et al. Gender difference in lipoprotein(a) concentration as a predictor of coronary revascularization in patients with known coronary artery disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021; 1866: 158869.
  16. Sbrana F, Bigazzi F, Dal Pino B, Toma M, Ripoli A, Sampietro T. Elusive Therapeutic Effect of PCSK9 Inhibitors on Lipoprotein(a) Levels. *Ther Apher Dial.* 2019; 23: 385-386.
  17. Bigazzi F, Sbrana F, Berretti D, Maria Grazia Z, Zambon S, Fabris A, et al. Reduced incidence of cardiovascular events in hyper-Lp(a) patients on lipoprotein apheresis. The G.I.L.A. (Gruppo Interdisciplinare Aferesi Lipoproteica) pilot study. *Transfus Apher Sci.* 2018; 57: 661-664.
  18. Heigl F, Pflederer T, Schettler V, Grützmacher P, Julius U, Ringel J, et al. Lipidological competence centres and networks: Future perspectives to improve healthcare of patients with disorders of lipid metabolism. *Atheroscler Suppl.* 2017; 30: 63-71.
  19. Sampietro T, Sbrana F, Dal Pino B, Bigazzi F, Palmieri C, Berti S. Acute coronary syndrome and lipid-lowering therapy in a realistic diagnostic-therapeutic care pathway. *Pharmacol Res.* 2021. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105763.
  20. Bilato C, Zambon A, Pisciotta L, Citroni N, Carubbi F, Zambon S, et al. Inquadramento diagnostico del paziente con possibile ipercolesterolemia familiare omozigote: il parere di un gruppo italiano di esperti. *G Ital Cardiol* 2023; 24: 5-10.
  21. Dal Pino B, Sbrana F, Coceani M, Bigazzi F, Sampietro T. Lipoprotein(a) in familial hypercholesterolemia: Tips from family history. *Rev Port Cardiol (Engl Ed).* 2021; 40: 225-227.
  22. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020; 41 (1): 111-188.
  23. McGowan MP, Hosseini Dehkordi SH, Moriarty PM, Duell PB. Diagnosis and Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8: e013225.
  24. Lelli N, Garuti R, Ghisellini M, Tiozzo R, Roller M, Aimale V, et al. Occurrence of multiple aberrantly spliced mRNAs of the LDL-receptor gene upon a donor splice site mutation that causes familial hypercholesterolemia (FHBenevento). *J Lipid Res.* 1995; 36: 1315-24.
  25. Sampietro T, Sbrana F, Bigazzi F, Ripoli A, Dal Pino B. Null receptor Homozygous Familial Hypercholesterolemia: quoad valetudinem long life treatment. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 2105-2108.
  26. Calabresi L, Pisciotta L, Costantin A, Frigerio I, Eberini I, Alessandrini P, et al. The molecular basis of lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency syndromes: a comprehensive study of molecular and biochemical findings in 13 unrelated Italian families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 1972-8.
  27. Bigazzi F, Dal Pino B, Pavanello C, Sbrana F, Aquaro GD, Napoli V, et al. Familial LCAT Deficiency and cardiovascular disease: the game is not over. A case of dramatic multivessel atherosclerosis. *Minerva Med.* 2023; 114: 535-537.
  28. Sampietro T, Puntoni M, Bigazzi F, Pennato B, Sbrana F, Dal Pino B, et al. Tangier disease in severely progressive coronary and peripheral artery disease. *Circulation.* 2009; 119: 2741-2742.
  29. Sbrana F, Puntoni M, Bigazzi F, Margelli M, Petersen C, Pianelli M, et al. Cognitive impairment and polidistrectual atherosclerotic disease in chylomicronemia syndrome: a case report. *Transfus Apher Sci.* 2013; 49: 323-327.
  30. Pasquariello, L. Pisciotta, T. Sampietro, G. Pasquariello, P. Masiello, M. Masini, et al. Lipoprotein glomerulopathy: molecular characterization of three italian patients and literature survey. *J Genet Disor Genet Rep.* 2014; 3:1.
  31. Sampietro T, Sbrana F, Bigazzi F, Dal Pino B, Luciani R, Pianelli M, et al. Xanthomata striata palmaris regression with fenofibrate in type III dyslipoproteinemia: a clinical report. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26: 848-850.
  32. Rabacchi C, Bigazzi F, Puntoni M, Sbrana F, Sampietro T, Tarugi P, et al. Phenotypic variability in four homozygous FH siblings compound heterozygous for LDLR mutations. *J Clin Lipidol.* 2016; 10: 944-952.