

basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate. Questa classificazione è stata superata da una genotipica.

Ad oggi non sono presenti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di alcune delle forme familiari, pertanto vengono utilizzati algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

Tra le forme familiari quelle che più frequentemente si associano a cardiopatia ischemica prematura sono l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbetalipoproteinemina.

Ipercolesterolemia familiare monogenica (prevalenza 1:500)

Malattia genetica in genere dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL.

Per la diagnosi di queste forme, le metodiche di biologia molecolare sono specifiche intorno all'80%, per cui ai fini diagnostici esiste consenso internazionale sull'utilizzo di criteri biochimici, clinici ed anamnestici.

I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- Colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl  
più
- Trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di tale alterazione biochimica nei familiari del probando

(in questo caso l'indagine biomolecolare praticamente sempre conferma la diagnosi)

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg/dl ci sono:

- Presenza di xantomatosi tendinea nel probando  
oppure
- un'anamnesi positiva nei familiari di I grado per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) o anche se presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi

Iperlipidemia combinata familiare (prevalenza 1:100)

Espressione fenotipica collegata a molte variazioni genetiche (nello studio EUFAM se ne sono contate per 27 geni) con meccanismi fisiopatologici legati al metabolismo delle VLDL.

Eziologia non è stata ancora chiarita e i criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- Colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl  
più
- Documentazione nella stessa famiglia (I grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli)

Oppure in assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce.

E' indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare:

- Escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia
- Escludere tutte le forme di iperlipidemie secondarie (da malattie endocrine, epato-biliari, renali, da farmaci)

Disbetalipoproteinemina familiare

Patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell'isoforma apoE2 in modo omozigote <1:10.000.

I criteri diagnostici includono:

- Valori di colesterolemia e trigliceridemia intorno ai 400 mg/dl per entrambi  
più
- Presenza di banda larga (broad  $\beta$  alla elettroforesi)

La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:

- xantomi tuberosi,
- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).