

disponibile su [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)journal homepage: [www.elsevier.com/locate/itjm](http://www.elsevier.com/locate/itjm)

## EDITORIALE

# Iperchilomicronemia: patologia negletta dagli internisti?

## *Hyperchylomicronemia: a neglected disease?*

Nel 1967 l'eminente fisiologo americano Donald Fredrickson (1924-2002) propone la prima sistematizzazione moderna di alcune importanti malattie del metabolismo: le iperlipoproteinemie primitive (*tabella 1*). Tre anni dopo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) fa propria questa classificazione fenotipica (basata, cioè, su caratteristiche fisico-chimiche dei lipidi e del plasma di provenienza), dando inizio a un progredire rapido e affascinante delle conoscenze in tale ambito. Il metabolismo delle lipoproteine ricche in colesterolo (*Low Density Lipoproteins*, LDL, e *High Density Lipoproteins*, HDL, in base alle loro caratteristiche di separazione con ultracentrifugazione) viene sempre più strettamente correlato con lo sviluppo di aterosclerosi e con gli eventi cardiovascolari (LDL, ruolo favorente; HDL, ruolo protettivo) e la ricerca ne riceve impulso. In particolare, si definiscono le basi molecolari delle ipercolesterolemie e la loro genetica: l'ipercolesterolemia familiare è posta in relazione con un difetto del recettore LDL, ma si riconoscono poi una forma determinata da una mutazione dell'apolipoproteina B100, ligando di questo recettore, una terza forma

dovuta ad alterata degradazione cellulare del recettore stesso e, ancora, una malattia recessiva da anomalie regolatorie [1].

Le malattie del metabolismo delle lipoproteine ricche in trigliceridi (*Triglyceride Rich Lipoproteins* [TRL]: *Very Low Density Lipoproteins* [VLDL] e chilomicroni) hanno invece a lungo rappresentato la "Cenerentola" della lipidologia. Con l'eccezione dell'iperlipemia combinata familiare (le cui basi genetiche sfuggono ancora ad approfondite ricerche), esse non sono state correlate con sicurezza allo sviluppo dell'arteriosclerosi. Ciononostante Donald Zilversmit definiva, già nel 1979, l'arteriosclerosi come un fenomeno postprandiale, dunque in verosimile rapporto con elevati livelli di TRL [2].

Le iperchilomicronemie (cioè le ipertrigliceridemie caratterizzate da un aumento dei chilomicroni, lipoproteine prodotte dall'intestino per veicolare i lipidi dietetici) rappresentano una causa non frequente di ipertrigliceridemia, ma sicuramente rilevante per i problemi clinici sottostanti [3]. Spesso si appalesano "casualmente" durante una

**Tabella 1** Classificazione fenotipica delle dislipidemie.

Fenotipo	Lipoproteine in eccesso	Aspetto del siero	Colesterolo	Trigliceridi	Aterosclerosi	Prevalenza
I	Chilomicroni	Surnatante cremoso	= / ↑	↑↑↑↑	– (?)	Molto raro
IIa	LDL	Limpido	↑ / ↑↑↑	=	+++	Comune
IIb	LDL + VLDL	Torbido	↑ / ↑↑	↑ / ↑↑	+++	Comune
III	IDL	Torbido	↑ / ↑↑	↑ / ↑↑↑	+++	Raro
IV	VLDL	Torbido	= / ↑	↑ / ↑↑	+	Comune
V	VLDL + chilomicroni	Surnatante cremoso, infranatante torbido	↑ / ↑↑	↑↑↑	+	Raro

Legenda: LDL = Low Density Lipoproteins; HDL = High Density Lipoproteins; VLDL = Very Low Density Lipoproteins; IDL = Intermediate Density Lipoproteins.  
(Fonte: OMS, 1970)

**Tabella 2** Proteine alterate nelle forme familiari di iperchilomicronemia.

Proteina	Ruolo	Commenti
Lipasi lipoproteica (LPL)	Enzima responsabile dell'idrolisi di trigliceridi, VLDL e chilomicroni	Primo difetto molecolare identificato nell'iperchilomicronemia
Apo C-II	Attivatore della lipasi lipoproteica	L'infusione di apo C-II nei soggetti carenti normalizza il profilo lipidico
Apo A-V	Proteina adattatrice (si lega a GPIHBP1)	Recentemente identificate famiglie affette
GPIHBP1	"Piattaforma" molecolare per la lipolisi mediata da LPL	Recentemente identificate famiglie affette
LMF1	Fattore coinvolto nella maturazione intracellulare di LPL in forma attiva	Recentemente identificate famiglie affette

determinazione di laboratorio e rendono inaffidabile, se non impossibile, il dosaggio di molti parametri ematochimici. Il sangue prelevato appare di colore rosa salmone, il plasma sembra latte, la trigliceridemia è superiore a 1.000 mg/dL; i valori di colesterolo talora possono essere elevati, anche sensibilmente, in rapporto alla presenza concomitante di VLDL o di prodotti di degradazione delle TRL (remnant): è il cosiddetto fenotipo V (tabella 1).

L'iperchilomicronemia primitiva è una rara malattia prevalentemente infantile, caratterizzata da addome acuto e pancreatite, dovuta a un'attività bassa/assente dell'enzima lipasi lipoproteica in rapporto a varie anomalie oggi in parte chiarite (tabella 2) [4]. Le forme più comuni di iperchilomicronemia sono tuttavia quelle dell'adulto, frequentemente secondarie a scompenso glicemico, in particolare in caso di diabete misconosciuto e/o esacerbato da farmaci. Spesso è presente un'anomalia del metabolismo lipidico sottostante [5], per esempio un difetto eterozigote di lipoprotein-lipasi (frequente nell'adulto) o un'iperlipemia familiare combinata: l'interazione gene-ambiente determina in questi casi l'età di insorgenza e la gravità della malattia.

Le complicanze cliniche dell'iperchilomicronemia (pancreatite acuta, xantomatosi cutanea eruttiva) sono particolarmente frequenti per livelli di trigliceridemia superiori a 2.000 mg/dL [6], seppure possano imprevedibilmente mancare. In passato l'ipertrigliceridemia era considerata complicanza della pancreatite, ma più modernamente viene interpretata come sua determinante patogenetica: le ampie fluttuazioni della trigliceridemia stessa nell'arco di ore o giorni (anche in ragione del digiuno instaurato) possono tuttavia offuscarne il significato.

Il paziente adulto con sangue "lattescente" dovrebbe ricevere un attento esame obiettivo (ricerca di epato-splenomegalia e xantomatosi eruttiva, esame del fondo dell'occhio alla ricerca della lipemia retinalis) ed essere interrogato sull'utilizzo di farmaci potenzialmente implicati (beta-bloccanti, diuretici, estrogeni, cortisonici, resine a scambio ionico, acido retinoico e derivati, interferoni, inibitori delle proteasi, chemioterapici, immunosoppressori ecc.). La determinazione della glicemia o, in rapporto alle difficoltà analitiche descritte, della glicosuria (anche con stick urinario) rappresenta un esame fondamentale poiché

può indirizzare verso una forma secondaria a scompenso diabetico. L'ulteriore diagnostica di laboratorio è riservata a pochi centri specializzati.

Causa il rischio di pancreatite, l'iperchilomicronemia è l'unica forma di iperlipoproteinemia che richieda un trattamento urgente: la terapia è prevalentemente dietetica (correzione di eventuali eccessi, abolizione di alcol, alimentazione ipolipidica, utilizzo di trigliceridi a media catena) e farmacologica (risultati incostanti da parte di fibrati e acidi grassi omega-3; dubbio il ruolo dell'eparina). Talora può essere impiegata la plasmaferesi (plasma exchange o doppia filtrazione) per periodi brevi o prolungati, ma tale esperienza rimane ancora aneddotica.

## Bibliografia

- [1] Vigna GB, Fellin R. Lipoproteine e dislipoproteinemie. In: Enciclopedia Medica Italiana. Aggiornamento Vol III. Firenze: USES, 2006: pp. 1937–48.
- [2] Zilversmit DB. Atherogenesis: a postprandial phenomenon. *Circulation* 1979;60(3):473–85.
- [3] Fellin R, Baggio G, Poli A, Augustin J, Baiocchi MR, Baldo G, et al. Familial lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II deficiency. Lipoprotein and apoprotein analysis, adipose tissue and hepatic lipoprotein lipase levels in seven patients and their first degree relatives. *Atherosclerosis* 1983;49(1):55–68.
- [4] Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet* 2009;10(2):109–21.
- [5] Yang T, Pang CP, Tsang MW, Lam CW, Poon PM, Chan LY, et al. Pathogenic mutations of the lipoprotein lipase gene in Chinese patients with hypertriglyceridemic type 2 diabetes. *Hum Mutat* 2003;21(4):453.
- [6] Brunzell JD, Deeb SS. Familial lipoprotein lipase deficiency, apo C-II deficiency, and hepatic lipase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001. p. 2789–816.

Giovanni B. Vigna\*, Renato Fellin  
 Sezione di Medicina Interna, Gerontologia e Geriatria,  
 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
 Università degli Studi di Ferrara  
 \*E-mail: vgg@unife.it