



Significato clinico e prognostico degli xantomi tendinei nell'ipercolesterolemia familiare

Letizia Veronese, Clara Sacco, Michela Tonani, Ada Sacchi,
Chiara Malagola, Guido Perani

Clinica Medica II, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IR.CCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Significato clinico e prognostico degli xantomi tendinei nell'ipercolesterolemia familiare

Gli xantomi tendinei sono un reperto obiettivo di frequente riscontro nell'ipercolesterolemia familiare eterozigote, tanto da fungere da importante criterio diagnostico; non è chiaro tuttavia se la loro presenza si associ ad un rischio cardiovascolare particolarmente elevato.

Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare l'associazione degli xantomi tendinei con la malattia aterosclerotica clinica e preclinica in un gruppo di 242 pazienti (110 uomini e 142 donne, età media 52.2 ± 14.2 anni) affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote, diagnosticata secondo i criteri del NICE inglese.

La prevalenza di xantomi tendinei è stata del 44.4%, senza differenze fra i due generi, superiore nei pazienti di età >50 rispetto a quelli di età ≤ 50 anni (52.4% vs 36.7%, $p=0.012$). La presenza di xantomi si è significativamente associata alla presenza di cardiopatia ischemica clinicamente manifesta ($p<0.001$ negli uomini, $p=0.003$ nelle donne) e di placche carotidee all'esame ultrasonografico dei tronchi sopraaortici nel genere maschile ($p=0.004$). La prevalenza di ABI patologico è stata superiore, ma non significativamente, nei pazienti con xantomi. All'epoca della diagnosi, i pazienti con xantomi erano più anziani ($p=0.009$ negli uomini, $p=0.049$ nelle donne) e mostravano concentrazioni di colesterolo totale ($p=0.025$ negli uomini e $p<0.001$ nelle donne) e C-LDL ($p=0.003$ e $p<0.001$) significativamente superiori rispetto ai pazienti senza xantomi. Le donne con xantomi avevano anche livelli inferiori di C-HDL ($p=0.028$). Alla più recente osservazione, i pazienti con xantomi tendinei differivano da quelli senza xantomi per età superiore ($p=0.006$ negli uomini e $p=0.015$ nelle donne), maggior prevalenza di ipertensione arteriosa fra le donne ($p=0.024$), livelli di C-HDL inferiori ($p=0.031$ e $p=0.018$ nei due generi). Nel complesso i risultati depongono per un ruolo preminente del carico di C-LDL lungo l'arco della vita nel condizionare lo sviluppo sia di aterosclerosi che di xantomi tendinei nei pazienti con FH eterozigote. Gli xantomi tendinei possono quindi aiutare a identificare i soggetti a rischio particolarmente elevato.

Clinical and prognostic role of tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia

Tendon xanthomas (TX) are common clinical signs and a well-known diagnostic criterion for FH, but it is still unclear whether they may also represent a marker of additional cardiovascular risk in patients with FH.

The present study was aimed at investigating the association between TX and atherosclerotic vascular disease in its clinical and preclinical expressions in a group of 252 patients (110 males and 142 females, mean age 51.2 ± 14.2 years) with FH. The diagnosis of FH was made on clinical ground according to the NICE criteria.

The prevalence of TX was 44.2% without differences by gender and was significantly higher in older (>50 yr) than younger (≤ 50 yr) patients (52.4% vs 36.7%, $p=0.012$). The presence of TX was strongly associated with clinically overt coronary heart disease ($p<0.001$ in males, $p=0.003$ in females) and the presence of atherosclerotic plaques at the ultrasound investigation of carotid arteries. Also a low (<0.90) ankle-brachial index was more frequent in TX positive than in TX negative patients, but not significantly so.

When the diagnosis of FH had been made, patients with TX were older ($p=0.009$ in males, $p=0.049$ in women) and had higher total ($p=0.025$ in males and $p<0.001$ in females) and LDL ($p=0.003$ e $p<0.001$) cholesterol than patients without TX. Female patients with TX had also lower ($p=0.028$) HDL cholesterol.

On the last visit at the lipid clinic, TX positive patients were older ($p=0.006$ in males, $p=0.015$ in females) and showed lower HDL cholesterol levels ($p=0.031$ in males, $p=0.018$ in females) than TX negative subjects. TX positive females had also a higher prevalence of arterial hypertension ($p=0.024$).

Taken together, our results are consistent with a pivotal role of the bulk of LDL cholesterol through the lifespan in determining the expression of both atherosclerosis and tendon xanthomas in patients with FH. Tendon xanthomas may be a marker of a particularly high cardiovascular risk amongst these patients.

Introduzione

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è una malattia monogenica trasmessa con modalità autosomica codominante, sostenuta da numerosissime diverse mutazioni per lo più a carico del gene che codifica per il recettore per le LDL, più raramente a carico dei geni che codificano per Apo B100 o per la proteina regolatoria PCSK9 [1]. Nella sua forma eterozigote la FH ha una prevalenza di 1/400-500 nelle popolazioni occidentali ed è pertanto la malattia metabolica genetica più frequente. Sul piano clinico si caratterizza per concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL circa doppie rispetto ai soggetti normali, l'elevata prevalenza di malattia cardiovascolare e la frequente presenza di xantomi tendinei (7.6 – 91.6% dei soggetti nelle varie casistiche [1]).

Gli xantomi tendinei sono costituiti da accumuli di macrofagi infarciti di colesterolo esterificato^[1] nelle guaine di alcuni tendini ed hanno un elevato valore diagnostico, ritrovandosi, oltre che nella FH, solo in due altre rarissime malattie monogeniche, la β -sitosterolemia e la xantomatosi cerebro-tendinea. La patogenesi degli xantomi è ignota come pure il loro significato clinico: non è stato infatti definito se nei pazienti con FH eterozigote la loro presenza sia in qualche modo indice di un rischio ulteriormente aumentato di malattia cardiovascolare, essendo gli studi in proposito pervenuti a conclusioni opposte [1-4], come riportato nella tabella 1.

Scopo del lavoro

Il presente studio ha indagato l'assetto dei fattori di rischio lipidici ed extralipidici e la prevalenza di malattia aterosclerotica clinica e preclinica in una casistica rigorosamente selezionata di pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote.

Materiali e metodi

Lo studio si fonda sull'ultimo periodico riesame, effettuato con cadenza triennale, dei pazienti affetti da FH che afferiscono all'Ambulatorio per le dislipidemie e l'aterosclerosi della Clinica Medica 2°.

Ai fini di questo studio sono stati presi in considerazione i soggetti di età superiore a 22 anni, età corrispondente a quella del paziente più giovane portatore di xantomatosi tendinea.

La diagnosi di FH eterozigote è stata formulata su base clinica, facendo riferimento ai criteri recentemente proposti dal *National Institute of Health and Clinical Excellence* (NICE) inglese nel 2008 [1], che consentono di pervenire a una diagnosi definita o probabile.

La periodica rivalutazione di questi pazienti comprende:

- un aggiornamento della storia clinica familiare e personale;
- l'esame obiettivo comprensivo della misurazione dei parametri antropometrici, della pressione arteriosa e della ricerca di xantomi con metodo palpatorio a livello dei tendini di Achille e degli estensori delle dita della mano e a livello delle tuberosità tibiali;
- l'esecuzione di un prelievo di sangue venoso a digiuno da 12 ore, comprendente almeno il dosaggio di colesterolo totale, colesterolo HDL (C-HDL) e trigliceridi, mentre il colesterolo LDL (C-LDL) veniva calcolato con la formula di Friedewald [1];
- l'esecuzione di eco color Doppler vascolare dei tronchi sopraaortici, valutando la presenza di ispessimento intimale (IMT >0.90 mm) o di placche (ispessimento focale della parete arteriosa di spessore ≥ 1.3 mm);
- la misurazione dell'indice caviglia-braccio, effettuata presso l'Ambulatorio della Clinica con Doppler portatile (Dopplex® Huntleigh Diagnostics) utilizzando sonda da 8 Mhz.

I pazienti arruolati sono stati considerati affetti da:

- cardiopatia ischemica se avevano una storia documentata di infarto miocardico, interventi di rivascularizzazione miocardica (angioplastica o *by pass* aorto-coronarico) o angina da sforzo con test ergometrico positivo o dimostrazione angiografica di stenosi coronarica significativa (>50%);
- malattia cerebrovascolare, se riportavano una storia documentata di ictus, ischemia cerebrale transitoria (TIA) o intervento di tromboendarteriectomia (TEA) carotidea;
- aterosclerosi subclinica dei tronchi sopraaortici, se erano presenti placche all'Eco Doppler (il quadro di ispessimento intimale non era considerato espressione di aterosclerosi subclinica);
- arteriopatia periferica, se l'indice caviglia braccio (ABI) era <0.90 (valori normali 0.90-1.30) o se era documentato un intervento di rivascularizzazione iliaca, femorale o poplitea.

Per ciascun paziente è stato poi interrogato il data base dell'Ambulatorio per ottenere i dati alla diagnosi o comunque antecedenti l'inizio del trattamento farmacologico di colesterolo totale, C-LDL, C-HDL, trigliceridi e, ove disponibili, anche di proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR), lipoproteina(a): ai fini dello studio di ciascuna variabile è stata considerata la media di tutti i valori pre-trattamento disponibili.

La distribuzione delle variabili continue è stata espressa come media \pm deviazione standard (d.s.). Il confronto fra i gruppi è stato condotto mediante il test di Student per dati non appaiati in caso di variabili continue e il test del χ^2 nel caso di variabili discrete; sono stati considerati significativi i valori di $p < 0.05$.

Risultati

Sono stati inclusi nello studio 252 soggetti (M 110, F 142) di età compresa fra 24 e 81 anni (media 51.2 ± 14.2 anni). Xantomi tendinei sono stati ritrovati in 112 pazienti, pari al 44.4%, senza significativa differenza fra i due generi (48.2% negli uomini, 41.5% nelle donne, $\chi^2=0.293$, p n.s.). Nei soggetti di età pari o inferiore a 50 anni la frequenza degli xantomi è stata del 36.7%, in quelli di età superiore ai 50 anni del 52.4% ($p=0.012$).

Come si può osservare nella tabella 2, la prevalenza di cardiopatia ischemica è risultata significativamente maggiore nei soggetti portatori di xantomi tendinei in entrambi i generi ($p<0.001$ negli uomini, $p=0.003$ nelle donne) con un *odds ratio* rispettivamente di 8.695 e di 6.111.

Nei pazienti di età pari o inferiore a 50 anni la malattia coronarica si è manifestata nel 14.9% in presenza di xantomi, nel 2.5% in loro assenza ($p=0.008$); le rispettive frequenze nei soggetti ultracinquantenni sono state del 40% e 8.5% ($p<0.001$), come illustrato nella figura 1. La figura 2 mostra che xantomi tendinei erano presenti nell'82.1% dei pazienti con coronaropatia manifesta e nel 39.4% di quelli indenni da malattia coronarica ($p<0.001$).

La prevalenza di vasculopatia cerebrale, come sopra definita, si è dimostrata assai inferiore rispetto a quella della cardiopatia ischemica: un solo paziente riportava una storia di ictus, insorto all'età di 39 anni e risolto senza reliquati; cinque pazienti (1 M, 4 F) erano stati sottoposti a TEA carotideo; la scarsa numerosità non ha permesso di rilevare differenze statisticamente significative in entrambi i generi. Un'eco Doppler dei tronchi sopraortici è stato effettuato, in Ambulatori differenti, in 169 pazienti (79 M, 90 F). In 32 casi il quadro ultrasonografico veniva descritto come normale, in 33 pazienti era presente solo ispessimento intimale, in 99 pazienti erano rilevabili placche carotidee; nei restanti cinque pazienti sono stati osservati gli esiti di tromboendarteriectomia carotidea. La prevalenza di placche a livello carotideo è risultata del 68% negli uomini e del 56% delle donne, con una prevalenza significativamente maggiore nei soggetti con xantomi solo nel genere maschile (vedi tabella 2).

Centoventuno pazienti sono stati sottoposti alla misurazione dell'indice caviglia-braccio: un valore patologico (<0.90 , indice sensibile e specifico di arteriopatia periferica in fase subclinica, è stato rilevato in 3 uomini (5.4%) e 8 donne (12.3%) senza significative differenze in rapporto alla presenza di xantomi in entrambi i generi.

Nella tabella 3 sono riportati i valori medi degli indici lipidemici e della hs-PCR al momento della diagnosi; quando per lo stesso paziente erano disponibile più valori relativi all'epoca prima della diagnosi o comunque prima del trattamento è stato considerato il valore medio. In entrambi i generi i soggetti portatori di xantomi tendinei si caratterizzavano per livelli di colesterolo totale e C-LDL significativamente superiori rispetto ai pazienti senza xantomi; nelle donne con xantomi la concentrazione di C-HDL era significativamente più bassa.

Il dato basale della lipoproteina(a) era disponibile in 164 pazienti: non si è osservata alcuna differenza significativa nella prevalenza di lipoproteina(a) superiore alla norma (30 mg/dL) in rapporto alla presenza o meno di xantomi tendinei nei due generi.

Il dosaggio della hs-PCR era stato effettuato prima del trattamento farmacologico in soli 44 pazienti: anche in questo caso non si è potuta dimostrare alcuna relazione tra presenza di xantomi e prevalenza di hs-PCR superiore ai livelli considerati indice di elevato rischio cardiovascolare (2 mg/L).

La tabella 4 riporta i dati relativi ai fattori di rischio al momento dell'ultima osservazione, quando la maggior parte dei pazienti (90% degli uomini e 77% delle donne) era in trattamento farmacologico. In entrambi i generi i soggetti portatori di xantomi erano significativamente più anziani ($p=0.006$ negli uomini, $p=0.015$ nelle donne); valori medi di colesterolemia totale e di colesterolemia LDL, nonché di trigliceridi, erano non significativamente differenti tra i due gruppi in entrambi i generi, mentre i livelli di C-HDL sono apparsi significativamente inferiori nei soggetti con xantomi sia negli uomini che nelle donne ($p=0.031$ e $p=0.018$ rispettivamente).

Per quanto riguarda i fattori di rischio extralipidici, la loro distribuzione non è apparsa significativamente diversa nei pazienti con e senza xantomi, con l'unica rilevante eccezione di una più elevata prevalenza di ipertensione arteriosa nelle donne portatrici di xantomi. Va comunque rilevato che obesità e obesità viscerale erano largamente più prevalenti nei soggetti con xantomatosi in entrambi i generi, anche se le differenze non hanno raggiunto la significatività statistica.

Discussione

Gli xantomi tendinei sono un segno clinico altamente specifico, anche se non altrettanto sensibile, dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote, per la quale vengono considerati un importante criterio diagnostico dalle principali linee guida sull'argomento [1-2, 8]. Non è chiaro tuttavia se il loro significato si limiti a quello di un utile strumento per la diagnosi, o se invece la loro presenza possa avere anche un valore prognostico, indicando quei soggetti per i quali il rischio cardiovascolare è particolarmente elevato e nei quali l'ipercolesterolemia familiare debba essere trattata in modo più aggressivo.

In questo studio, condotto su una casistica sufficientemente vasta, con un ampio *range* di età, per la cui selezione sono stati rigorosamente applicati i criteri diagnostici delle linee guida NICE, la prevalenza di xantomi tendinei è risultata pari al 44%, con una lieve e non significativa predominanza del genere maschile, ma con un significativo effetto dell'età: poco più di un terzo dei pazienti di età inferiore a 50 anni erano portatori di xantomi tendinei, che invece erano presenti in oltre la metà dei pazienti oltre i 50 anni. La prevalenza globale si colloca vicino alla media di quelle riportate dalle principali casistiche, le quali peraltro mostrano un'estrema variabilità (da 8 a 92% [2]), legata in larga misura ai differenti criteri (clinici o genetici) utilizzati per la diagnosi di ipercolesterolemia familiare, ai diversi mezzi (palpazione o *imaging*) impiegati per il rilevamento degli xantomi e alla variabile composizione delle casistiche stesse in rapporto ad età e genere dei soggetti studiati.

Lo studio si proponeva principalmente di valutare l'associazione tra xantomi tendinei e malattia aterosclerotica nelle sue diverse manifestazioni cliniche e precliniche.

Per quanto riguarda la malattia coronarica clinicamente manifesta, questa è risultata oltre 5 volte più frequente sia negli uomini che nelle donne portatori di xantomi tendinei rispetto a quelli senza xantomi e tale associazione si è manifestata con forza pressoché uguale nei pazienti al di sotto e al di sopra dei 50 anni. Ed è importante sottolineare che xantomi tendinei era presenti in oltre l'80% dei pazienti con cardiopatia ischemica e in meno del 40% nei soggetti non coronaropatici.

Ben poco è possibile dire circa la malattia cerebrovascolare, dato che la scarsissima numerosità degli eventi, in accordo con il fatto che l'ipercolesterolemia familiare eterozigote trattata non sembra costituire un fattore di rischio importante per l'ictus [1], non ha consentito alcuna analisi statistica: nell'intera casistica erano riportati solo un caso di pregresso ictus e 4 casi di tromboendoarteriectomia. L'aterosclerosi preclinica è stata indagata nel presente studio tramite l'esecuzione di eco Doppler dei tronchi sopraortici e la misurazione dell'indice caviglia-braccio. A livello carotideo è stata considerata espressione di malattia subclinica la presenza di placche, e non il semplice ispessimento intimale, il cui

significato di iniziale modificazione in senso aterosclerotico della parete vascolare è stato recentemente posto in discussione [1-2]. La frequenza di soggetti con placche carotidee è apparsa significativamente superiore fra quelli con xantomi rispetto a quelli senza xantomi, almeno nel genere maschile, mentre in quello femminile la differenza, pur rilevante, non ha raggiunto la formale significatività statistica.

L'indice caviglia-braccio è risultato inferiore a 0.90 e quindi indicativo della presenza di arteriopatia periferica indipendentemente dalla presenza di una sintomatologia tipica, in 11 dei 121 soggetti in cui è stato valutato; pur nella scarsa numerosità anche in questo caso è stato possibile cogliere una tendenza ad una maggior frequenza di ABI patologico nei pazienti con xantomi.

Dal complesso dei dati ottenuti è possibile concludere che nella casistica oggetto dello studio la presenza di xantomi ha mostrato un'indubbia associazione con la malattia aterosclerotica, non solo nelle sue estrinsecazioni cliniche, ma anche nelle sue fasi precliniche.

Quali possano essere la natura e il significato di questa associazione è difficile dire, soprattutto perché non è stato a tutt'oggi chiarito il meccanismo patogenetico che sottende alla formazione degli xantomi tendinei. Secondo una delle ipotesi avanzate, la comparsa di xantomi sarebbe sotto controllo genetico: esisterebbe un gene autosomico, indipendente da quello che codifica per il recettore per le LDL, che conferirebbe suscettibilità alla comparsa di xantomi [1] forse esaltando la risposta dei macrofagi a stimoli pro-infiammatori, quali le LDL ossidate [2-3], favorendo così l'accumulo di *foam cells* anche nei tendini. Un'ipotesi alternativa, sulla scorta delle analogie istopatologiche fra xantomi e placche aterosclerotiche, considera la formazione di xantomi indotta dall'esposizione agli stessi fattori di rischio che favoriscono la genesi delle placche, tanto più se questi fattori di rischio sono in grado elevato e presenti fin dalla giovane età.

I risultati ottenuti sembrano avvalorare l'ipotesi che la comparsa di xantomi sia strettamente legata all'entità e alla durata dell'esposizione ai fattori di rischio, in particolare alle lipoproteine aterogene circolanti: al momento della diagnosi i pazienti con xantomi erano infatti più anziani (e quindi più a lungo esposti all'ipercolesterolemia senza essere trattati) e avevano livelli significativamente più alti di colesterolo totale e C-LDL rispetto ai soggetti senza xantomi. All'accumulo lipidico nei macrofagi, consentendo un efflusso meno efficiente di colesterolo, possono aver contribuito anche le ridotte concentrazioni di C-HDL, presente in entrambi i generi sia al momento della diagnosi (in misura significativa solo nelle donne) che all'ultima osservazione.

Il contributo dei classici fattori di rischio alla formazione di xantomi tendinei sembra essere stato marginale, con l'eccezione dell'ipertensione arteriosa, che è risultata significativamente più frequente nei soggetti con xantomi, limitatamente peraltro al genere femminile. Neppure alcuni dei fattori di rischio cosiddetti emergenti, quali la PCR ad alta sensibilità e la lipoproteina(a), si sono associati in modo significativo alla presenza di xantomi. Va tuttavia sottolineato che la determinazione di questi "nuovi" fattori di rischio al momento della diagnosi è stata effettuata in questi pazienti solo negli ultimi anni e la numerosità delle osservazioni a questo proposito è risultata quindi inferiore a quella della casistica globale.

Nell'ipercolesterolemia familiare l'impatto degli elevati livelli di C-LDL, presenti fin dalla nascita, sembra soverchiare, e in certo modo mascherare, quello degli altri fattori di rischio, che nondimeno esercitano un ruolo importante nella popolazione generale [2]. Pur con i limiti di uno studio di carattere retrospettivo e di una diagnosi di ipercolesterolemia familiare effettuata con criteri clinici e non su base genetica, i risultati ottenuti sulla presente casistica sembrano indicare che il carico di colesterolo LDL lungo l'arco della vita è il fattore determinante lo sviluppo non solo della malattia aterosclerotica, ma anche degli xantomi tendinei, la cui presenza può quindi contribuire ad identificare, fra i soggetti portatori di ipercolesterolemia familiare eterozigote, quelli a rischio particolarmente elevato di sviluppo di malattia coronarica.

Tabelle e figure

Tabella 1. Rischio di malattia cardiovascolare associato alla presenza di xantomi tendinei nell'ipercolesterolemia familiare eterozigote negli studi pubblicati (Abbreviazioni: XT = xantomi tendinei, FH = ipercolesterolemia familiare, CV = cardiovascolare, CHD = cardiopatia ischemica).

Autore	Anno	Studio	Diagnosi FH	n°	Prev. XT	End point	rischio associato a XT
Yamawaka	1991	trasversale	genetica	37	78%	?	no
Ferrières	1995	trasversale	genetica	263	74%	malattia coronarica	no
Bertolini	2000	trasversale	genetica	282	32%	malattia coronarica	sì
Neil	2003	prospettico	clinica	2571	55%	mortalità CHD	no
Dedoussis	2004	trasversale	genetica	58	22%	malattia coronarica	no
Civeira	2005	trasversale	genetica	951	29%	malattia CV	sì
Van Aalst- Cohen	2006	trasversale	clinica/ genetica	2400	41%	malattia CV	sì

Tabella 2. Prevalenza ed età di insorgenza di malattia coronarica, prevalenza di aterosclerosi subclinica a livello carotideo o periferico in rapporto alla presenza di xantomi tendinei.

	Uomini			Donne		
	XT +	<i>p</i>	XT -	XT +	<i>p</i>	XT -
Cardiopatia ischemica, %	39.6	<0.001	7.0	18.6	0.003	3.6
Età di insorgenza, anni	49±13	n.s.	39±8	59±13	n.s.	50±7
Vasculopatia cerebrale, %	1.9	n.s.	1.8	5.1	n.s.	1.2
Placche carotidee, %	82.9	0.004	52.6	64.4	n.s.	46.7
Arteriopatia periferica, %	6.3	n.s.	4.2	16.2	n.s.	7.1

Tabella 3. Valori medi ± d.s. e prevalenza di alcuni fattori di rischio al momento della diagnosi (ove più dati fossero disponibili per uno stesso paziente è stata riportata la media dei valori prima del trattamento farmacologico) in rapporto alla presenza di xantomi tendinei.

	Uomini			Donne		
	XT +	<i>p</i>	XT -	XT +	<i>p</i>	XT -
Età, anni	42±13	0.009	36±10	47±13	0.049	42±14
Colesterolo totale mg/dL	362±55	0.025	338±43	380±61	<0.001	335±47
C-LDL, mg/dL	282±47	0.003	254±38	296±62	<0.001	248±43
C-HDL, mg/dL	48±12	n.s.	50±11	58±12	0.028	63±15
Trigliceridi, mg/dL	176±133	n.s.	145±65	115±47	n.s.	109±42
Lp(a) > 30 mg/dL, %	46	n.s.	32	54	n.s.	36
hs-PCR > 2 mg/L, %	38	n.s.	13	25	n.s.	30

Tabella 4. Valori medi \pm d.s. e prevalenza di alcuni fattori di rischio al momento della più recente osservazione in rapporto alla presenza di xantomi tendinei.

	Uomini			Donne		
	<i>XT +</i>	<i>p</i>	<i>XT -</i>	<i>XT +</i>	<i>p</i>	<i>XT -</i>
Età, anni	53 \pm 12	0.006	46 \pm 12	56 \pm 15	0.015	50 \pm 15
Storia familiare C.I., %	33	n.s.	35	41	n.s.	52
Fumo, %	19	n.s.	21	14	n.s.	13
Obesità (BMI<30), %	27	n.s.	14	16	n.s.	6
Obesità visc. ATP III, %	21	n.s.	16	47	n.s.	32
Ipertensione, %	29	n.s.	14	36	0.024	19
Diabete mellito, %	0	n.s.	0	3	n.s.	2
Colesterolo totale mg/dL	251 \pm 56	n.s.	244 \pm 49	274 \pm 60	n.s.	260 \pm 56
C-LDL, mg/dL	178 \pm 50	n.s.	168 \pm 45	195 \pm 66	n.s.	176 \pm 56
C-HDL, mg/dL	45 \pm 11	0.031	50 \pm 11	58 \pm 14	0.018	64 \pm 13
Trigliceridi, mg/dL %	178 \pm 50	n.s.	168 \pm 45	134 \pm 86	n.s.	103 \pm 58

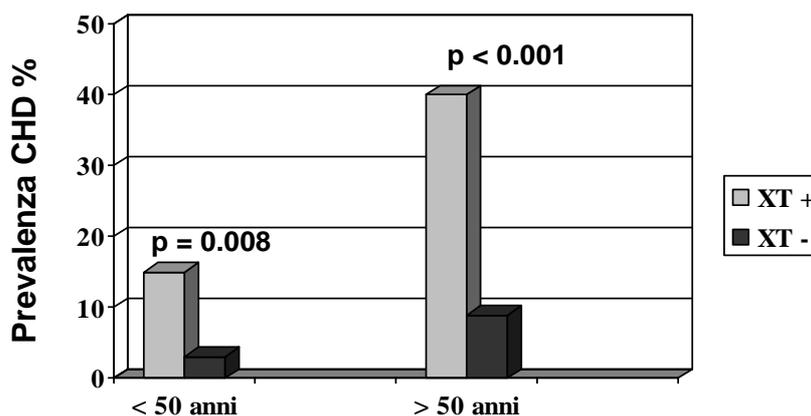


Figura 1. Prevalenza di malattia coronaria (CHD) nei pazienti con FH eterozigote in rapporto alla presenza di xantomi tendinei (XT) e all'età.

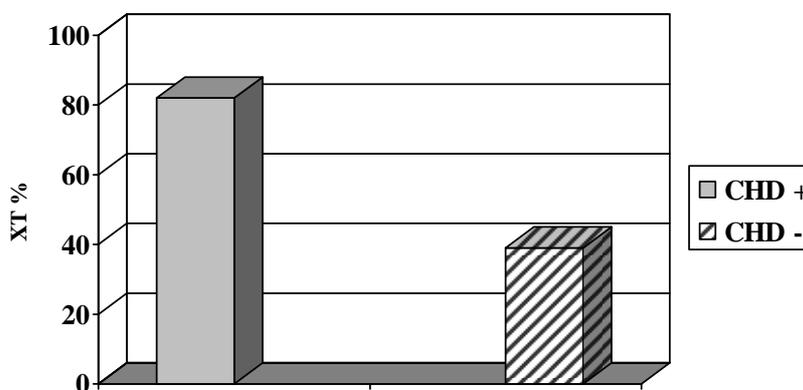


Figura 2. Frequenza di xantomi tendinei nei pazienti con FH eterozigote con e senza cardiopatia ischemica (CHD).

Bibliografia

1. Soutar AK, Naoumova R. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract* 2007;4:214.
2. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, et al. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009; 207:311.
3. Soutar AK. Dermal, subcutaneous, and tendon xanthomas: diagnostic markers for specific lipoprotein disorders. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:95
4. Civeira F, Castillo S, Alonso R, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low-density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1960.
5. Neill HAW, Huxley RR, Hawkins MM, et al. Comparison of the risk of fatal coronary heart disease in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective register study. *Atherosclerosis* 2003;170:73.
6. Van Aalst-Cohen ES, Jansen AC, Tanck MW, et al. Diagnosing familial hypercholesterolemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J* 2006;27:2240.
7. Humphries SE, Cranston T, Allen M, et al. Mutational analysis in UK patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia: relationship with plasma lipid traits, heart disease risk and utility in relative tracing. *J Mol Med* 2006;84:203.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical Guidelines and evidence review for familial hypercholesterolemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolemia. *Clinical Guideline 71* 2008.
9. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DB. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Cl Chem* 1972;18:499.
10. Defesche JC. Familial hypercholesterolemia. In: Lipids and Vascular Disease. Current Issues. *Martin Dunitz*, London 2000.
11. Civeira F. International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55.
12. Huxley RR, Hawkins MH, Humphries SE, et al. Risk of fatal stroke in patients with treated familial hypercholesterolemia. A prospective registry study. *Stroke* 2003;34:22.
13. Simon A, Megnien J-L, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:182.
14. Spence JD. The importance of distinguish between diffuse intima-media thickening and focal plaque. *Can J Cardiol* 2008;24(suppl. C):61C.
15. Vergopoulos A, Bajari T, Jouma M, et al. A xanthomatosis-susceptibility gene may exist in a Syrian family with familial hypercholesterolemia. *Eur J Hum Genet* 1997;5:315.
16. Artieda M, Cenarro A, Junquera C, et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with a differential inflammatory response of macrophages to oxidized LDL. *FEBS Letters* 2005;579:4503.
17. Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, et al. Lipoxigenase-activating protein (ALOX5AP) gene variants associate with the presence of xanthomas in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2009;206:223.
18. Raal FJ, Pilcher GJ, Waisberg R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol bulk is the pivotal determinant of atherosclerosis in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1999;83:1330-1333.