

FoCuS Online – Focus on Sindrome da Chilomicronemia Familiare (FCS)

Indice

Sindrome da chilomicronemia familiare (FCS)	3
Focus sulla FCS: il punto di vista del paziente	3
Ritratto di una malattia ultra-rara	4
Come si manifesta la sindrome.....	6
Le domande dei pazienti, le risposte degli esperti	6
Il trattamento della FCS: il ruolo fondamentale della dieta	7
Le domande dei pazienti, le risposte degli esperti	13
L'attenzione rivolta al paziente	14
Siti utili	15
Riferimenti bibliografici.....	16



Sindrome da chilomicronemia familiare (FCS)

È una malattia molto rara del metabolismo lipidico e lipoproteico, dovuta al cattivo funzionamento di un enzima, che provoca un aumento anomalo e molto importante dei trigliceridi nel sangue. La sindrome da chilomicronemia familiare è una patologia con conseguenze debilitanti, la più grave delle quali è la pancreatite acuta. Il trattamento si basa sull'associazione tra una dieta molto stringente e la terapia farmacologica, che finalmente può contare su un farmaco efficace nel ridurre il rischio di pancreatite. Data la rarità della malattia e, al contempo, i suoi importanti effetti negativi sulla qualità di vita di chi ne soffre, è importante promuovere, soprattutto tra i pazienti e i familiari, la conoscenza e la consapevolezza su questa sindrome.

A questo scopo, il 26 marzo, il Centro Universitario Grossi Paoletti e il Centro Dislipidemie dell'Ospedale Niguarda di Milano, con il contributo non condizionato di Sobi, hanno realizzato il primo webinar dedicato alla patologia, dal titolo "FoCuS Online – Focus on Sindrome da Chilomicronemia Familiare (FCS)". L'evento online, della durata di 2 ore, ha rappresentato un momento di dialogo e confronto tra i pazienti, che hanno portato i loro dubbi e le loro testimonianze ed esperienze, e alcuni specialisti esperti della patologia, che hanno approfondito i diversi aspetti della malattia, della dieta e della terapia e hanno risposto alle domande dei partecipanti.

All'incontro hanno partecipato la professoressa Laura Calabresi, coordinatrice scientifica del Centro Grossi Paoletti e docente di farmacologia all'Università degli Studi di Milano, il dottor Franco Pazzucconi e la dottoressa Raffaella Bosisio della ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, il professor Ivano Eberini del dipartimento di Scienze farmacologiche e biomolecolari dell'Università degli Studi di Milano e la dottoressa Chiara Pavanello dell'Università degli Studi di Milano.

Nell'incontro, dedicato principalmente ai pazienti, è stato tratteggiato un quadro delle principali caratteristiche della sindrome, sono state fornite indicazioni sulla dieta da seguire e sono state presentate le nuove opzioni terapeutiche. I partecipanti, inoltre, hanno potuto porre domande agli esperti e ricevere risposte ai propri dubbi, e raccontare la propria esperienza con la malattia.

Focus sulla FCS: il punto di vista del paziente

Una giovane paziente, dialogando con il professor Ivano Eberini, ha raccontato la propria storia, fornendo una testimonianza diretta della vita quotidiana con questa sindrome.

Quando hai avuto la diagnosi?

La malattia mi è stata diagnosticata all'età di 9 mesi. Questo mi ha portata a frequentare diversi ospedali nei miei primi anni di vita in diversi ospedali. In quegli anni ho imparato a odiare la parola "diversa", che soprattutto mia mamma utilizzava per spiegare alle maestre di scuola, alle mamme dei compagni di classe e agli altri perché non potevo partecipare alle feste di compleanno o giocare con i compagni, e dovevo invece prendere molte medicine.

Più che i sintomi, quindi, in quel periodo ti disturbavano le attenzioni delle persone che ti volevano bene, perché ti facevano sentire molto diversa dagli altri...

Sì, è soprattutto la diversità che fa male ai bambini, il fatto di sentirsi diversi e isolati. Da bambini non si capisce mai davvero il motivo per il quale sono necessarie tutte quelle attenzioni e i continui controlli.

Cosa ti ricordi del primo ricovero?

Il primo ricovero risale a 6 anni fa, quando avevo 16 anni: avevo iniziato a uscire con gli amici, a cenare fuori, magari concedendomi una pizza, e a fare tutte le cose che dovrebbero essere normali per quell'età.

In quel momento ho avuto la prima pancreatite: ricordo poco del primo mese, ma quando ho iniziato a riprendermi mi ripeteva sempre che se ce l'avessi fatta avrei vissuto diversamente, che avrei raggiunto quella che io chiamavo libertà, cioè vivere senza precludermi nulla. Solo in seguito ho capito che non era quella la libertà... A 18 anni, comunque, ho deciso di andare via di casa e mi sono trasferita a vivere in una città molto più grande rispetto al paesino da cui provengo. Ho iniziato a fare tutto quello che prima non potevo fare: ho saltato le visite mediche, non ho preso i farmaci, e questo ha portato all'ultimo episodio di pancreatite acuta. È stato il più brutto, quello che cerco sempre di dimenticare ma che mi ha portato ad acquisire una nuova consapevolezza: ho capito che stavo facendo del male a me stessa ma anche alle persone che più mi amavano, cioè i miei genitori. Li ho visti addossarsi la colpa e disperarsi perché non potevano fare nulla. Così sono tornata a casa con loro.

Che effetto ha avuto il miglioramento delle cure sulla sicurezza con cui vivi?

L'ha migliorata molto: l'aver intrapreso una terapia, anche sperimentale, non mi fa più avere timore di mangiare, posso permettermi una pizza a settimana senza la paura di essere ricoverata il giorno dopo. Adesso non potrei più farne a meno: mi sono resa conto che vedere la terapia come una prigione è sbagliato, bisogna considerarla un aiuto da accettare, perché oggi siamo fortunati ad avere questa possibilità.

All'inizio della nostra conversazione hai parlato del tuo sentirti diversa da bambina. Ti senti ancora così?

A tutte le persone che possono ritrovarsi nella mia storia vorrei dire che nessuno è da solo e che non dobbiamo sentirci diversi o anormali. In realtà siamo speciali, perché riusciamo a vedere le cose belle in quelle brutte, anche quando è difficile trovarle: la consapevolezza di se stessi, il volersi godere realmente ogni singolo giorno dandogli un senso... O anche quello che vedo io di positivo nella mia malattia: non poter ingrassare!

Questo significa davvero imparare a cogliere il lato positivo di ogni situazione: è un insegnamento importante, per il quale ti ringrazio.

Ritratto di una malattia ultra-rara

La sindrome da chilomicronemia familiare è una malattia del metabolismo lipidico provocata dal malfunzionamento dell'enzima lipoproteina lipasi (LPL), dovuto a particolari mutazioni genetiche. Più precisamente è una patologia monogenica a trasmissione autosomica recessiva: questo significa che per sviluppare la patologia è necessario ereditare il gene difettoso da entrambi i genitori.

La prevalenza stimata della FCS è di 1-2 casi per milione di persone, e la malattia è presente in tutto il mondo e in tutte le etnie con valori simili; solo in alcune zone del mondo è più elevata, in particolare nel Canada francese, in cui è 100 volte più alta (1 caso ogni 10.000 persone).

I lipidi, o grassi, possono essere sintetizzati dal fegato o essere assorbiti tramite gli alimenti; questi ultimi vengono scomposti e poi riassemblati nell'intestino in grandi lipoproteine (i chilomicroni) composti quasi totalmente da trigliceridi, mentre solo una quota pari al 5% è rappresentata da fosfolipidi, acidi grassi liberi, colesterolo e vitamine liposolubili.

Una volta prodotti, i chilomicroni vengono immessi nei capillari linfatici, e dopo 1-2 ore dal pasto raggiungono il sangue. Qui agisce l'enzima lipasi lipoproteica (LPL), che scinde i trigliceridi trasportati dai chilomicroni e li trasforma in glicerolo e acidi grassi liberi che verranno utilizzati dal tessuto muscolare o accumulati in quello adiposo. Dopo questo passaggio i cosiddetti remnant (residui) dei chilomicroni, lipoproteine più piccole e dense e relativamente più ricche di colesterolo, vengono captati dal fegato e in seguito eliminati [Figura 1].

Se il processo funziona correttamente, i chilomicroni prodotti dopo un pasto vengono rimossi completamente dalla circolazione sanguigna dopo circa 3-4 ore.

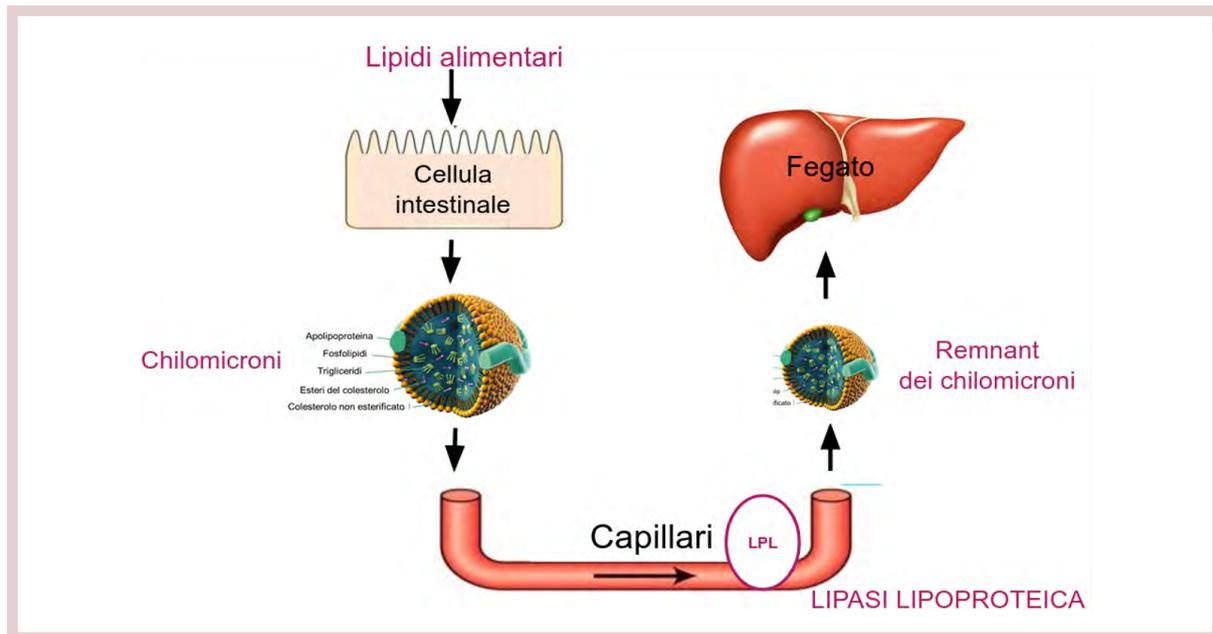


Figura 1. Il metabolismo dei lipidi esogeni

La lipasi lipoproteica svolge quindi un ruolo fondamentale nel metabolismo dei lipidi, ma per funzionare ha bisogno di alcune condizioni: prima di tutto deve trovarsi nella sua forma funzionante, e la sua maturazione avviene grazie a una proteina presente nell'adipocita e nella cellula muscolare, che si chiama fattore di maturazione della lipasi (LMF1); deve inoltre arrivare all'endotelio per raggiungere il lume dei capillari e in questo viene facilitata dalla glicoproteina GPIHBP1. Ma soprattutto deve essere attivata dall'interazione con altre proteine presenti sul chilomicro: apoC-II e apoA-V. Un'altra proteina, apoC-III, ha invece l'effetto opposto, cioè inibisce l'attività della lipasi [Figura 2].

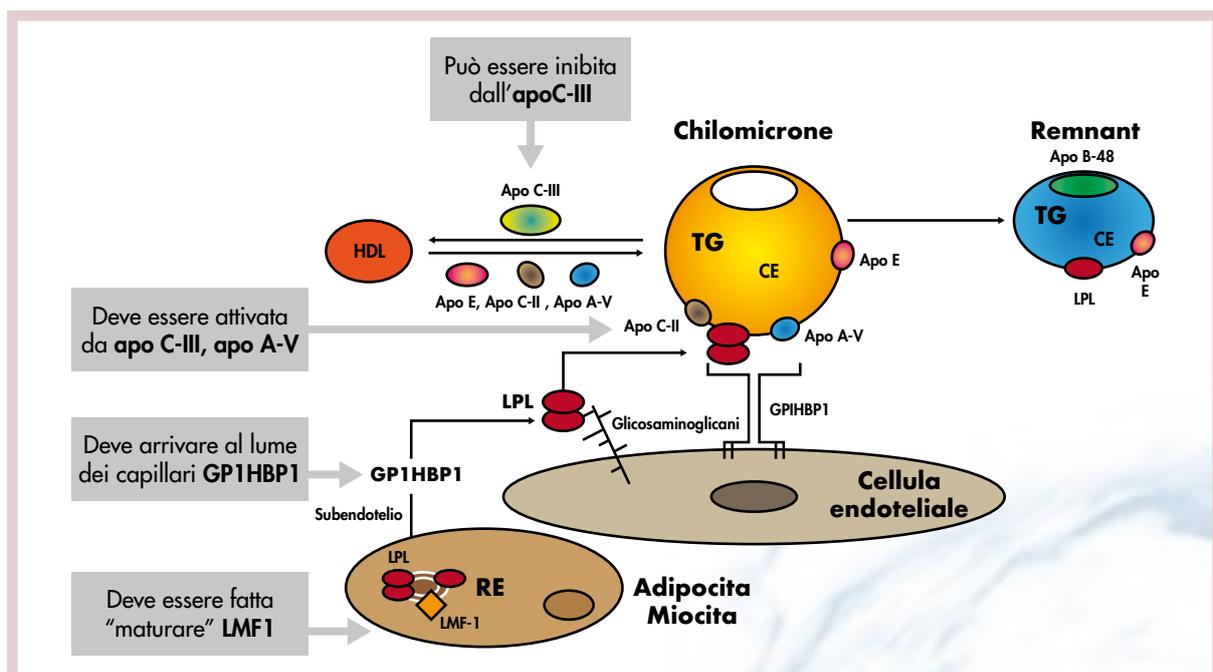


Figura 2. Il funzionamento della lipoproteina lipasi (LPL) (modificata da Calandra S, Bertolini S. GIA 2014;5:30-46)

A causa di particolari mutazioni genetiche, la lipasi può perdere in parte o completamente la sua attività: nella maggior parte dei casi le mutazioni coinvolgono la lipasi stessa, mentre più raramente riguardano le altre proteine che ne garantiscono il funzionamento.

La presenza di queste mutazioni è responsabile della sindrome da chilomicronemia familiare: poiché la LPL non funziona correttamente, i chilomicroni rimangono in circolo anche dopo 12-24 ore dal pasto; di conseguenza, il livello di trigliceridi nel sangue è molto elevato, spesso superiore a 800 mg/dL, anche dopo oltre 12 ore dall'ultimo pasto.

“Va ricordato, però, che non sempre un valore di trigliceridi così elevato indica FCS: questa patologia, infatti, rende conto del 1-2% dei casi di ipertrigliceridemia severa” spiega la dottoressa Chiara Pavanello. “Oltre alle cause primarie genetiche, infatti, esistono molte cause secondarie per l'eccesso di trigliceridi, come obesità, sindrome metabolica, abuso di alcol, diabete non controllato, ipotiroidismo, malattia renale, uso di alcuni farmaci. È importante, quindi, fare riferimento a un centro specialistico sia per una diagnosi corretta, che deve essere anche genetica, sia per la terapia appropriata”.

Come si manifesta la sindrome

Le manifestazioni della patologia sono legate in modo diretto o indiretto all'eccesso di chilomicroni in circolo. I segni della malattia si possono evidenziare già dall'osservazione della provetta dopo un prelievo di sangue: i chilomicroni in eccesso, meno densi del sangue, flottano e conferiscono al sangue un tipico aspetto lattescente, e se vengono centrifugati compare uno strato bianco superficiale tipico. L'eccesso di chilomicroni può manifestarsi in qualche caso anche con la comparsa di xantomi eruttivi, cioè accumuli cutanei di grasso, simili a brufoli, sulle spalle, sulle estremità, sui glutei e sulle cosce, e con la presenza di strie palmari, cioè striature giallastre nelle pieghe tra le dita e sui palmi delle mani. Un'altra manifestazione tipica è la lipemia retinica, nella quale i vasi sanguigni della retina appaiono bianchi se si osservano con l'oftalmoscopio; la lipemia è dovuta all'accumulo di trigliceridi a livello della retina ma non comporta alterazione della vista.

I sintomi più frequenti sono dolori addominali e sintomi gastrointestinali, ingrossamento del fegato e della milza (epatosplenomegalia) e anemia, ma anche affaticamento, perdita di memoria, difficoltà di concentrazione e depressione.

L'aspetto clinico più importante è rappresentato dagli episodi frequenti di pancreatite acuta, che possono diventare cronici portando a insufficienza pancreatica.

La pancreatite è una complicanza potenzialmente letale della FCS, che a sua volta è la causa del 7% circa di tutti i casi di pancreatite.

Un episodio di pancreatite acuta deve essere trattato tempestivamente con il ricorso immediato al Pronto soccorso. La maggior parte delle persone colpite migliora entro una settimana e non riporta conseguenze. In alcuni casi, però, la malattia si presenta in forma grave, può provocare complicazioni serie e risultare fatale: la mortalità nei casi di pancreatite acuta grave è circa il 7%, mentre nei centri esperti come quello dell'ospedale Niguarda è intorno al 3-4%.

Le domande dei pazienti, le risposte degli esperti

Fino all'adolescenza ho sempre avuto un'alimentazione normale senza sviluppare alcun sintomo della malattia. Come è possibile se la patologia è congenita?

Risponde la Professoressa Calabresi: “A volte la diagnosi arriva durante l'adolescenza o in età adulta, senza manifestazioni precedenti della malattia. Questo perché le dislipidemie rare presentano, in generale, una grande variabilità sia nei livelli di lipidi circolanti sia, di conseguenza,

nelle manifestazioni cliniche: la stessa malattia può presentarsi con sintomi diversi e più o meno ritardati negli anni, anche all'interno della stessa famiglia. Sono necessari studi più approfonditi per capire le ragioni di queste differenze, che hanno certamente una base genetica ma che sono spesso legate anche alle abitudini alimentari, all'attività fisica e in generale allo stile di vita".

Ho ricevuto la diagnosi di FCS solo di recente, dopo che sono stato curato per 26 anni per ipertigliceridemia familiare. Come si inizia un percorso terapeutico e a chi posso rivolgermi?

Risponde la Professoressa Calabresi: "Questo è un problema per le dislipidemie rare: spesso i pazienti vagano tra i centri alla ricerca di una diagnosi corretta e questo non dovrebbe succedere. Il mio consiglio è di contattare un centro specialistico. La Società italiana per lo studio della aterosclerosi raccoglie tutti i centri che si occupano di dislipidemie (vedi Link utili).

Oggi ci sono valide opzioni terapeutiche, ed è fondamentale che tutti i pazienti possano avere accesso a queste terapie quando disponibili. Questa è la ragione per cui le dislipidemie rare devono essere diagnosticate precocemente".

Soffro di frequenti coliti spastiche con dissenteria o stitichezza, e spesso ho infiammazioni al plesso emorroidario anche persistenti. Sono manifestazioni comuni per i pazienti con FCS?

Risponde il dottor Pazzucconi: "Di per sé la comparsa di infiammazioni al plesso emorroidario non è una conseguenza della patologia. Se però la malattia porta alla pancreatite cronica in stadio molto avanzato, compaiono problemi di malassorbimento dei grassi, tanto che si arriva alla supplementazione con enzimi pancreatici. La quantità di grassi nelle feci, in questo caso, è molto elevata e può provocare irritazioni a livello colico e anche emorroidario".

Le persone con FCS possono essere considerate pazienti fragili e quindi avere il diritto di rientrare nelle categorie protette?

Risponde il dottor Pazzucconi: "Un paziente che non ha ancora avuto una pancreatite, se trattato adeguatamente, può avere una vita normale o quasi, quindi non può essere considerato un soggetto fragile. Dopo la pancreatite, invece, ci sono sequele che possono portare a diverse conseguenze gravi. In generale, però, se il controllo della malattia con la dieta e la terapia è corretto, il paziente non può essere considerato fragile".

I pazienti con ipertrigliceridemia possono fare il vaccino contro SARS-CoV-2?

Risponde il dottor Pazzucconi: "Non ci sono controindicazioni dovute alle caratteristiche della patologia né interazioni tra i farmaci usati per la terapia della FCS e il vaccino, anche quello a mRNA. Inoltre, non ci sono prove di una maggiore esposizione al coronavirus o di un rischio aumentato di conseguenze gravi dell'infezione nelle persone con FCS".

Il trattamento della FCS: il ruolo fondamentale della dieta

Il concetto cardine per il trattamento della sindrome da chilomicronemia familiare è quello di dietoterapia, cioè la dieta associata alla terapia farmacologica.

I pazienti con questa sindrome devono necessariamente seguire una dieta a basso contenuto di grassi, disegnata e personalizzata in modo da apportare tutti i nutrienti necessari al fabbisogno calorico quotidiano, ma allo stesso tempo aderente alla composizione indicata dalle linee guida per la patologia. Negli ultimi anni sono state pubblicate alcune linee guida e raccomandazioni elaborate da gruppi internazionali [1,2] che indicano un limite molto basso di introito calorico giornaliero proveniente dai grassi, pari al 10-15% o addirittura inferiore al 10%, nella dieta di questi pazienti.

"Gli autori stessi, però, osservano che la compliance dei pazienti a una dieta di questo tipo è scarsa" commenta il dottor Franco Pazzucconi.

“Per il paziente con FCS la dieta deve essere attuabile a lungo termine, quindi è necessario definire un piano alimentare specifico e personalizzato sulle sue esigenze, che deve seguire scrupolosamente” sottolinea la dottoressa Raffaella Bosisio, dietista del Centro Dislipidemie dell’Ospedale Niguarda. “I pazienti devono avere una buona conoscenza degli alimenti e saper leggere le indicazioni delle etichette nutrizionali per fare le giuste scelte e consultarsi periodicamente con gli specialisti”.

Il fabbisogno calorico giornaliero è il quantitativo di energia di origine alimentare che un individuo deve introdurre per svolgere tutte le attività quotidiane e mantenersi in buona salute.

Il corretto apporto di calorie varia a seconda dell’età, del sesso e del livello di attività fisica svolta, e per ogni nutriente sono definiti i LARN, cioè i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed energia, specifici per la popolazione italiana. I valori minimi e massimi di chilocalorie (Kcal) da introdurre sono definiti in funzione del peso e dell’altezza [3].

Oltre all’introito complessivo di chilocalorie, però, è molto importante la composizione della dieta quotidiana. Come detto, secondo le linee guida l’apporto calorico proveniente dai lipidi nella dieta del paziente con FCS non deve superare il 15% del totale [1,2]. Se si considera una dieta media, di circa 1.800 Kcal, l’apporto calorico dei grassi corrisponde a circa 270 Kcal; se 1 g di grassi sviluppa 9 Kcal, in una giornata si dovranno introdurre al massimo 30 g di grassi.

In questo introito sono compresi i grassi saturi, cioè quelli di origine animale, che devono essere limitati al massimo e i grassi insaturi: è importante preferire alimenti che contengono grassi polinsaturi.

Dei lipidi fanno parte anche gli acidi grassi essenziali, che l’organismo non riesce a sintetizzare e che devono essere introdotti con la dieta: l’acido linoleico (LA) da cui deriva la serie Omega 6, e l’acido linolenico (ALA) da cui deriva la serie Omega 3. Le linee guida indicano un apporto di questi acidi grassi essenziali compreso tra il 2% 4% delle calorie totali [1], che per una dieta media da 1.800 Kcal corrispondono a 4-8 g al giorno.

Nella Tabella 1 è riportato il contenuto di lipidi di alcuni alimenti di uso comune.

Alimenti	Lipidi	Saturi	Pufa	Kcalorie
Petto di pollo	0,8	0,25	0,23	100
Bistecca di manzo	5	2,20	1,55	127
Fesa di tacchino	1,2	0,38	0,31	107
Orata	3,8	0,88	1,21	117
Salmone	12	2,97	3,05	182
Gambero	0,6	0,27	0,37	71
Trota	3	0,70	1,17	86
Latte scremato	0,2	0,14	0,01	36
Parmigiano	28,1	17,53	0,78	387
Lenticchie	1	0,14	0,47	291
Fagioli	0,8	0,40	0,96	133
Noci	57,7	5,57	10,66	582

Tabella 1. Contenuto (in g), tipo di lipidi e chilocalorie per 100 g di alimento (Fonte: Tabelle di composizione degli alimenti, Istituto nazionale della nutrizione).

“Gli alimenti vanno valutati non solo per il contenuto di grassi ma anche per altri eventuali vantaggi: il petto di pollo, per esempio, contiene pochi grassi e si presta a una notevole varietà di preparazioni, quindi può essere consumato più volte a settimana” spiega la dottoressa Bosisio. “Lo stesso vale per il pesce. Ma attenzione, non tutti i pesci sono uguali: per esempio, una porzione medio-piccola da 100 g di salmone contiene 12 g di grassi e rappresenta da sola il 40% dell’apporto di grassi della giornata, se si considera sempre una dieta da 1.800 Kcal. Le noci, invece, hanno un alto contenuto di lipidi, ma ne consumiamo un quantitativo limitato e possiamo distribuirle nel corso della giornata, evitando di assumere

molti grassi in un unico pasto, e questo rappresenta un vantaggio”.

L’olio indicato nella dieta per la FCS è l’olio MCT [1,2], cioè l’olio a media catena: è composto per il 90% da acido caprilico e caprico, e ha la caratteristica di raggiungere il fegato attraverso la via portale, con un processo indipendente dalla lipasi. Ha però alcuni svantaggi: non ha un sapore gradevole e deve essere assunto in piccole quantità perché può causare dolori addominali, e infatti non tutti lo tollerano.

Esistono però altri oli ricchi di lipidi polinsaturi: l’olio di girasole, di mais, di vinacciolo e di soia.

Tutti gli oli contengono le stesse chilocalorie: al contrario di quello che si potrebbe pensare, quindi, non ci sono oli più leggeri di altri. La differenza risiede nella loro composizione, per quanto riguarda la quantità di grassi saturi e di acidi grassi essenziali.

Per esempio, si può consigliare l’uso di un buon olio di germe di grano, mentre al contrario l’olio di arachide è da evitare, in quanto non contiene acido linolenico [Tabella 2].

Alimenti	Lipidi	Saturi	LA	ALA	Kcalorie
Mais	9,99	14,95	49,83	0,63	899
Germe di grano	9,99	18,50	55,10	5,30	899
Soia	9,99	14,02	51,36	7,60	899
Arachide	9,99	19,39	27,87	0	899
Girasole	9,99	12,24	49,89	0,33	899
Vinacciolo	9,99	9,23	67,70	0,29	899
Evo	9,99	16,16	7,85	0,99	899

Tabella 2. Contenuto (in g), tipo di lipidi e chilocalorie per 100 g di olio (Fonte: Tabelle di composizione degli alimenti, Istituto nazionale della nutrizione)

“Nelle fasi in cui il livello di trigliceridi nel sangue tende a salire è indispensabile utilizzare l’olio MCT, mentre quando è stabile è possibile usare un olio di semi, sempre dosato in quantità minima” precisa la dottoressa Bosisio. “Un consiglio che posso dare è di miscelare al 50% un buon olio extravergine di oliva con un olio di semi: si raggiunge così un buon compromesso tra sapore e apporto di grassi polinsaturi”. Per quanto riguarda le proteine, nella dieta per la FCS l’apporto calorico giornaliero derivante da questi macronutrienti deve essere pari al 25-30% del totale [1].

Le proteine possono essere di origine animale (latte, carne e pesce) o vegetale, ma queste ultime sono carenti di alcuni aminoacidi. I legumi, per esempio, sono ricchi di proteine ma sono poveri di lisina e triptofano, che sono aminoacidi essenziali: per superare questa carenza, è consigliabile associare i legumi ai cereali.

Alimenti	Proteine	Lipidi	Fibra	Kcalorie
Petto di pollo	23,3	0,8	0	100
Coscia di pollo	18,7	6,3	0	132
Manzo	20,5	5	0	127
Orata	20,7	3,8	0	117
Sogliola	19,9	1,4	0	83
Gamberetti	13,6	0,6	0	71
Fagioli	10,2	0,8	6,1	133
Lenticchie	22,7	1	13,8	291

Tabella 3. Contenuto (in g) di proteine, lipidi e fibra e chilocalorie per 100 g di alimento (Fonte: Tabelle di composizione degli alimenti, Istituto nazionale della nutrizione).

“I legumi sono molto importanti come fonte di proteine nella dieta” sottolinea la dottoressa Bosisio. “Il contenuto proteico delle lenticchie, per esempio, è molto simile a quello del petto di pollo e superiore a quello della coscia di pollo. Inoltre, le lenticchie hanno un contenuto di grassi molto basso e una buona quantità di fibre. Hanno anche un notevole valore calorico e sono quindi utili per arrivare a soddisfare il fabbisogno giornaliero”.

I carboidrati sono macronutrienti che forniscono energia. Il loro apporto calorico nella dieta FCS non deve superare il 60% del totale [1,2].

Sono di due tipi: i carboidrati semplici (zucchero) devono essere limitati il più possibile, preferendo i carboidrati complessi (pasta, riso, pane, orzo, farro) nella forma integrale, che è ricca di fibra.

Infine la fibra, che può essere solubile o insolubile, deve fornire un apporto del 10-15% al fabbisogno calorico giornaliero in una dieta per questa sindrome [1].

Alimenti	Carboidrati	Proteine	Fibra	Kcalorie
Pasta	71,7	10,9	2,7	325
Pane integrale	53,8	7,5	6,5	242
Avena	72,3	12,6	7,6	385
Riso	67	6,7	3,8	332
Mais	75,1	9,2	2,0	353
Pane	66,9	8,6	3,2	289
Farro	67,1	15,1	6,8	335
Orzo	70,5	10,4	9,2	319

Tabella 4. Contenuto (in g) di carboidrati, proteine e fibra e chilocalorie per 100 g di alimento (Fonte: Tabelle di composizione degli alimenti, Istituto nazionale della nutrizione)

Box: Consigli per una buona alimentazione

- Evitare i pasti abbondanti, ma suddividere i pasti giornalieri in 3 principali e 2 spuntini.
- Mangiare almeno 3 porzioni di verdura al giorno, idealmente al 50% cruda e al 50% cotta.
- Scegliere carni magre, rimuovendo la pelle e il grasso visibile prima della cottura.
- I legumi devono fornire il 50% delle proteine.
- Assumere i cereali nella forma integrale.
- Evitare lo zucchero, compresi gli alimenti e le bevande che lo contengono; fare attenzione alla composizione dei prodotti confezionati, che spesso ne sono ricchi.
- Dosare l'olio aiutandosi con piccoli misuratori.
- Leggere attentamente le etichette nutrizionali.
- Bere almeno 2 litri di acqua al giorno; è un consiglio che vale per tutti, ma in particolare per chi segue una dieta con un apporto di proteine importante.
- Non bere alcolici di alcun tipo.

Le domande dei pazienti, le risposte degli esperti

La dieta è stringente e pone il problema della fame: come fare per contenerla?

Risponde la dottoressa Bosisio: "Il problema principale è che spesso il paziente ha paura di mangiare, per timore che un alimento possa provocargli dolori o problemi. Il consiglio che si può dare è distribuire i pasti nel corso della giornata, prevedendo molti spuntini e ricordare che i legumi, fonte di carboidrati, possono dare un buon senso di sazietà. I cracker integrali all'acqua, per esempio, aiutano a contenere la fame tra un pasto e l'altro, e un piatto di orzo o farro, soprattutto se condito con verdure o con pesto di verdure, fornisce energia e aumenta la sensazione di sazietà".

Quando è meglio mangiare la frutta?

Risponde la dottoressa Bosisio: "La frutta deve essere sempre assunta come spuntino durante il giorno, anche in forma di frullato o centrifugato. Alcuni frutti sono poveri di zucchero, per esempio le albicocche e fragole: in questo caso, ogni tanto, si può aggiungere anche una piccola quantità di banana, che invece contiene molto zucchero, per arricchire il gusto del frullato. È bene evitare, invece, i frutti particolarmente ricchi di zucchero, come i cachi, i fichi e l'uva".

In caso di pancreatite cronica è opportuno consumare legumi e cereali integrali e alimenti ricchi di fibre? Possono dare dolori?

Risponde la dottoressa Bosisio: "In questo caso possono rappresentare un problema, ma si può gestire. Prima di tutto bisogna frullare accuratamente i legumi, frantumandone la buccia nel modo più accurato possibile; in commercio ci sono molti strumenti che omogeneizzano gli alimenti. Inoltre, se si ha un dubbio sugli effetti di un alimento ricco di fibre, è bene iniziare ad assumerne quantità piccole per vedere se insorgono problemi. Via via si può aumentare la quantità fino a raggiungere le dosi consigliate. Va considerato che il consiglio di mangiare legumi 3-4 volte a settimana è valido per tutti, ma in generale non viene seguito; questo porta l'organismo a faticare nel riconoscere certi alimenti, e per questo è opportuna una introduzione graduale".

Si possono consumare succhi di frutta e marmellate senza zucchero?

Risponde la dottoressa Bosisio: "Le marmellate contengono poco zucchero e la mattina si possono assumere in piccole quantità. Attenzione, invece, ai succhi di frutta: quelli in commercio sono spesso molto ricchi di zucchero, è meglio il centrifugato fatto in casa, da considerare sempre come sostitutivo di una porzione di frutta".

I probiotici sono utili?

Risponde la dottoressa Bosisio: "Il probiotico può aiutare in qualche caso, ma il rispetto della dieta è fondamentale: è inutile e controproducente assumere il probiotico e poi consumare un quantitativo eccessivo di grassi. La dieta è molto più efficace di qualunque probiotico".

Il trattamento della FCS: buone prospettive dalla terapia

L'obiettivo della terapia farmacologica della FCS è evitare gli episodi di pancreatite acuta. Il rischio di questa grave manifestazione della patologia è già significativo a partire da livelli di trigliceridi nel sangue superiori a 800 mg/dL: a partire da questa soglia, infatti, si parla di rischio aumentato.

Il target della terapia è abbassare il livello di trigliceridi sotto la soglia di 500 mg/dL, in quanto al di sotto di questo valore le pancreatiti sono estremamente rare [4].

I farmaci tradizionalmente usati per trattare l'ipertrigliceridemia, per quanto molto utili in altri disturbi metabolici, hanno una scarsa efficacia nella sindrome da chilomicronemia familiare. I pazienti con FCS, in generale, sono infatti poco responsivi ai fibrati, agli oli di pesce, alla niacina e alle statine.

Di recente, però, è diventato disponibile un nuovo farmaco, Volanesorsen, sviluppato specificamente per la sindrome da chilomicronemia familiare.

Si tratta di un inibitore di apoC-III, che abbiamo visto essere a sua volta un inibitore della lipoproteina lipasi.

Nello studio di fase 3 Approach, i cui risultati sono stati pubblicati ad agosto 2019 sul *New England Journal of Medicine*, sono stati inclusi 66 pazienti: 33 sono stati trattati con il farmaco attivo e 33 sono stati assegnati al gruppo placebo [5].

"Il campione è limitato, ma riflette la difficoltà di trovare pazienti da inserire negli studi, data la rarità della patologia: i risultati sono stati quindi considerati validi e soddisfacenti" commenta il dottor Franco Pazzucconi.

Le caratteristiche della popolazione al baseline sono omogenee nei due gruppi. In particolare, i pazienti hanno un indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI) normale: il valore medio è infatti 25,7 Kg/m² nel gruppo di trattamento e 24,1 Kg/m² nel gruppo placebo.

Il valore medio di trigliceridi in entrambi i gruppi è superiore a 2.000 mg/dL e l'incidenza di pancreatiti acute precedenti è alta: 72,7% nel gruppo di trattamento e 78,8% nel gruppo placebo.

A 3 mesi dall'inizio della terapia, nel gruppo in trattamento con Volanesorsen è stata osservata una riduzione del 77% del livello medio di trigliceridi rispetto al valore iniziale, a fronte di un aumento del 18% nel gruppo placebo.

"Un risultato significativo" sottolinea il dottor Pazzucconi. "Ma il dato ancora più importante è che tutti i pazienti trattati con il farmaco hanno avuto una riduzione dei trigliceridi, al contrario di quanto è stato osservato nel gruppo placebo. Quindi i dati indicano che il farmaco è efficace, sebbene in misura diversa, in tutti i pazienti che lo ricevono".

Inoltre, se si valuta l'efficacia in termini di prevenzione degli episodi di pancreatite acuta, emerge che nel gruppo in trattamento attivo un solo paziente ha avuto un evento, rispetto ai 3 pazienti del gruppo placebo che hanno avuto in totale 4 episodi di pancreatite acuta.

Se poi si considerano i pazienti ad alto rischio di pancreatite, perché avevano già avuto episodi pregressi, si osserva che nel gruppo in trattamento attivo nel corso della terapia non ci sono stati eventi di questo tipo.

I principali effetti collaterali osservati nel corso dello studio sono reazioni nel sito di iniezione, fatigue, dolori muscolari e artralgie.

L'evento avverso associato al farmaco più significativo da tenere in considerazione è, però, la riduzione della conta piastrinica, rilevata in 11 pazienti trattati, che in alcuni casi (4 pazienti) può provocare la trombocitopenia e portare alla sospensione della terapia.

Sono state quindi definite alcune indicazioni per il monitoraggio delle piastrine durante la terapia e per il dosaggio del farmaco, che stabiliscono come comportarsi in base ai valori della conta piastrinica [Tabella 5].

"Al Centro Dislipidemie dell'Ospedale Niguarda di Milano sono state trattate con Volanesorsen due pazienti, con risultati soddisfacenti in termini di riduzione dei trigliceridi al di sotto del livello target, pur partendo da valori elevati, intorno a 1.000-1.200 mg/dL" racconta il dottor Pazzucconi. "In generale i pazienti con questa patologia sono estremamente spaventati dai dolori addominali, in quanto possibili sintomi di pancreatite, e questo ha un forte impatto negativo sulla loro qualità di vita. Con questo farmaco le due pazienti trattate riferiscono un deciso miglioramento della qualità di vita e questo è un ottimo risultato".

Conta piastrinica ($\times 10^9/L$)	Dose (285 mg siringa preriempita)	Frequenza di monitoraggio
Normale (≥ 140)	Dose iniziale: settimanale Dopo 3 mesi: ogni 2 settimane	Ogni 2 settimane
Da 100 a 139	Ogni 2 settimane	Settimanale
Da 75 a 99	Sospendere per ≥ 4 settimane e riprendere il trattamento dopo che i livelli piastrinici sono $\geq 100 \times 10^9/L$	Settimanale
Da 50 a 74	Sospendere per ≥ 4 settimane e riprendere il trattamento dopo che i livelli piastrinici sono $\geq 100 \times 10^9/L$	Ogni 2-3 giorni
Meno di 50	Interrompere il trattamento Glucocorticoidi raccomandati	Ogni giorno

Tabella 5. Indicazioni per il monitoraggio delle piastrine durante la terapia e dosaggio del farmaco (modificata da Riassunto delle caratteristiche del prodotto, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_it.pdf)

Le domande dei pazienti, le risposte degli esperti

I fibrati sono utili nel trattamento della FCS? Sono equivalenti o ce n'è uno più consigliabile? E le statine?

Risponde il dottor Pazzucconi: "I fibrati hanno un'efficacia molto significativa nel ridurre il livello dei trigliceridi in altre ipertrigliceridemie, ma in generale sono poco utili nei pazienti con FCS. Questo è probabilmente dovuto al fatto che la loro azione si basa sull'attivazione della lipoproteina lipasi, che però in questa patologia non funziona. Vanno però valutati i risultati della terapia nei singoli casi: se i valori di trigliceridi ottenuti con i fibrati e con una dieta molto stretta sono accettabili, cioè consentono di evitare la pancreatite, si può essere soddisfatti. Se invece questo non avviene, è opportuno rivolgersi a un centro specialistico che possa fornire Volanesorsen.

Il fibrato più consigliabile, in generale, è il fenofibrato, perché ha meno interazioni non solo con le statine ma anche con diversi altri farmaci. Tra i pazienti con FCS, però, alcuni rispondono meglio al fenofibrato ma altri hanno risposte migliori al gemfibrozil.

Per quanto riguarda le statine, va considerato che non abbassano i trigliceridi ma riducono il colesterolo, quindi associarle alla terapia è utile e opportuno solo nei pazienti che hanno anche il colesterolo LDL alto.

Tuttavia, l'esperienza dei clinici per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti e la risposta ai trattamenti tradizionali può essere molto diversa, e questo sottolinea una volta di più la necessità di personalizzare la terapia nel singolo paziente".

L'attività fisica dopo la pancreatite può essere molto faticosa. Quale e quanta attività si dovrebbe svolgere?

Risponde il dottor Pazzucconi: "La terapia per la FCS deve essere il più possibile personalizzata e definita da un centro esperto per quanto riguarda anche la dieta e l'attività fisica e non solo farmaci.

La pancreatite acuta provoca dolori addominali tali da sconsigliare attività fisiche violente o estreme, ma un'attività fisica di tipo aerobico, anche solo una camminata a passo svelto, è già un grande aiuto dal punto di vista metabolico, e non solo per i pazienti con FCS. Uno studio condotto da un gruppo olandese ha messo a confronto due gruppi di pazienti ad alto rischio cardiovascolare:

il primo faceva attività fisica leggera per 30 minuti al giorno per almeno 4 giorni a settimana, il secondo non faceva alcuna attività. La differenza di mortalità per tutte le cause è stata del 22%. Per avere un'idea, è la stessa differenza di mortalità registrata tra chi assume l'aspirinetta dopo infarto e chi non la assume, quindi l'attività fisica anche leggera ha lo stesso effetto sulla mortalità di un farmaco.

Alcuni pazienti riferiscono che dopo aver avuto diversi episodi di pancreatite soffrono a lungo di dolore addominale, ma anche un senso di astenia e spossatezza che non aiuta nello svolgimento dell'attività fisica. Dopo una pancreatite è molto difficile riprendere a fare attività, ma il consiglio è di sforzarsi comunque almeno di camminare, iniziando magari con 5 minuti e aumentando gradualmente: come suggerito dagli studi, anche solo 25-30 minuti al giorno hanno effetti positivi molto significativi”.

Volanesorsen può essere utilizzato in età pediatrica?

Risponde il dottor Pazzucconi: “Attualmente non ci sono dati ed esperienza clinica in pazienti al di sotto dei 18 anni, quindi al momento l'uso in questa fascia di età non è riconosciuto da AIFA. Non ci sono per ora studi clinici in corso, si dovrà attendere ancora”.

Volanesorsen può essere somministrato nei pazienti con piastrinopenia?

Risponde il dottor Pazzucconi: “In una persona con piastrinopenia occorre valutare con cautela l'utilizzo del farmaco. La scelta terapeutica dipende dai valori della conta piastrinica, e comunque le linee guida AIFA permettono la prescrizione del farmaco solo nei pazienti con una conta piastrinica di almeno 140.000 piastrine per microlitro ($140 \times 10^9/L$). Inoltre, il paziente deve avere avuto una pancreatite negli ultimi 5 anni: è un criterio discutibile, perché chi ha avuto diversi episodi a distanza di oltre 5 anni verrebbe escluso. Al momento, però, le indicazioni sono queste. La piastrinopenia è un effetto collaterale associato a tutti gli oligonucleotidi antisenso, indipendentemente dal target che inibiscono e quindi dalla patologia per la quale vengono utilizzati.

Va considerato, comunque, che il farmaco è molto innovativo e sono in fase avanzata di sviluppo altre terapie di nuova generazione, che verosimilmente non avranno questo effetto collaterale sulla conta piastrinica e potranno quindi essere utilizzate anche in pazienti con piastrinopenia. Gli antisenso di nuova generazione, infatti, prevedono l'attacco di un piccolo pezzo alla catena di Dna, che dovrebbe rendere la molecola attratta dal fegato: in questo modo la sua azione si eserciterebbe solo a livello epatico e quindi non dovrebbe indurre riduzioni nella conta piastrinica”.

L'attenzione rivolta al paziente

“Abbiamo scelto di dedicare questo incontro ai pazienti, perché vogliamo essere presenti per loro: lo scopo del nostro lavoro è sviluppare terapie curative per malattie che oggi non le hanno e renderle disponibili per tutti i pazienti, per migliorare la loro vita” conclude la professoressa Calabresi. “A questo scopo c'è bisogno di un supporto per costituire un'associazione di pazienti con la sindrome da chilomicronemia familiare, che al momento ancora non esiste”.

Un aiuto in questo senso è offerto da Uniamo – Federazione Italiana Malattie Rare, che è intervenuta all'incontro tramite la presidentessa, la dottoressa Annalisa Scopinaro. “Uniamo rappresenta da 21 anni in Italia il mondo delle malattie rare a livello nazionale come federazione riconosciuta dal punto di vista istituzionale in vari tavoli di lavoro. La Federazione raggruppa la maggior parte delle associazioni di persone con malattie rare, ma sostiene anche i gruppi di pazienti che vogliono creare una propria associazione o trovare uno spazio di dialogo e scambio, supportandoli in tutte le fasi del percorso. Specialmente nel caso delle malattie ultra-rare, per le quali i pazienti in Italia sono pochissimi, a volte è difficile trovare la forza di creare un'associazione legalmente costituita” spiega la dottoressa Scopinaro.

“Uniamo ha creato un gruppo Facebook dedicato proprio alle malattie ultra-rare, nel quale i pazienti possono incontrarsi in attesa di creare il proprio gruppo. Inoltre, i pazienti sono sostenuti attraverso un servizio di ascolto, informazione e orientamento che risponde ai loro quesiti, anche sui centri di riferimento, sui percorsi da seguire e sulle invalidità da richiedere. La nostra filosofia è di non lasciare indietro nessuno: l’obiettivo è che ciascuno trovi una propria collocazione, uno spazio nel quale possa far presenti i propri bisogni sapendo che sarà ascoltato e che qualcuno raccoglierà le sue richieste e cercherà di portarle all’attenzione delle istituzioni”.

Siti utili

- Società italiana per lo studio della aterosclerosi. Centri LIPIGEN – Network italiano per le dislipidemie genetiche
<http://lipigen.sisa.it/articolo.php?id=19>
- Centro Grossi Paoletti – Centro per lo studio delle malattie metaboliche e delle iperlipemie
<http://www.centrogrossipaoletti.org/>
<https://it-it.facebook.com/CentroGrossiPaoletti/>
- Uniamo – Federazione Italiana Malattie Rare
<https://www.uniamo.org/>
<https://www.facebook.com/UniamoMalattieRare/>
- OMAR – Osservatorio Malattie Rare
<https://www.osservatoriomalattierare.it/malattie-rare/iperchilomicronemia>

Bibliografia

1. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol.* 2018 Jul-Aug;12(4):908-919.
2. 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 Jan;8(1):50-67.
3. Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU). Tabelle LARN 2014. Disponibili all'indirizzo: <https://sinu.it/tabelle-larn-2014/>
4. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. *J Clin Lipidol.* 2014 Sep-Oct;8(5):473-88.
5. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, et al. Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med.* 2019 Aug 8;381(6):531-542.