

Lo screening per ipercolesterolemia in età pediatrica

Paola Sabrina Buonuomo, Marina Macchiaiolo, Andrea Bartuli

Malattie Rare e Genetica Medica, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma

Screening in pediatria

L'orizzonte degli screening diventa sempre più ampio sotto la spinta delle nuove possibilità diagnostiche e della disponibilità di interventi terapeutici, non necessariamente farmacologici, in grado di modificare positivamente la storia naturale di molte malattie. Anche gli obiettivi spesso non riguardano più solo la cura e la prognosi del singolo paziente, ma tendono ad allargarsi alla famiglia e alla società tutta. Dopo aver trattato di fibrosi cistica e malattie metaboliche, ecco allora che il quarto appuntamento di questo *Forum* si occupa di ipercolesterolemia, condizione il cui percorso è partito dall'adulto, percorre ora l'età pediatrica e potrebbe ritornare ancora all'adulto. Anche questo è un argomento "caldo", per molti aspetti ancora non del tutto conosciuto e poco discusso tra i pediatri italiani.

Gli Autori del contributo lavorano presso il Centro Malattie Rare e Genetica Medica dell'Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", diretto dal dott. Andrea Bartuli. Il Centro è capofila del progetto multiregionale SPIF, finanziato dal Ministero della Salute - Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM). Ricordiamo che chi volesse intervenire sugli aspetti oggetto di questo *Forum* può farlo scrivendo al direttore di *Quaderni acp* o a me personalmente.

Carlo Corchia - corchiacarlo@virgilio.it

Premessa

L'ipercolesterolemia familiare (IF) è una malattia geneticamente trasmessa che causa caratteristicamente un ridotto catabolismo del colesterolo LDL, la sua elevata concentrazione nel sangue, il suo deposito nei tessuti e nei vasi e la comparsa nel tempo di malattia cardiovascolare precoce (MCVp), ovvero incidenti cardiovascolari che sopraggiungono nelle donne di età inferiore ai 60 anni e negli uomini di età inferiore ai 55 anni¹.

Nel torrente ematico la forza centrifuga costringe le piccole molecole di colesterolo a sfregare ripetutamente sull'endotelio vascolare, soprattutto nei vasi di calibro più piccolo come quelli del cuore e del rene, attivando una serie di meccanismi infiammatori che nel tempo danno origine alla placca ateromasi.

Il fegato è l'organo deputato a modulare la produzione endogena del colesterolo, che è percentualmente la più cospicua, attraverso fini meccanismi di *feed back* recettoriale, di cui il più importante è il recettore per LDL.

La produzione del recettore per LDL è mediata da un gene ormai abbastanza noto, situato sul cromosoma 19, il gene

LDL-R appunto. Si conoscono quasi 2000 mutazioni di questo gene, il cui effetto sul recettore LDL si manifesta non come effetto tutto-o-nulla, ma attraverso una riduzione percentuale della funzione recettoriale. La percentuale di attività residua rende ragione dei valori di colesterolemia LDL più o meno elevata nei pazienti affetti².

Perché uno screening per ipercolesterolemia in età pediatrica

Nelle persone affette da IF il colesterolo è molto elevato fin dall'infanzia, ma non ci sono elementi clinici che possano farlo sospettare. Il sospetto diagnostico può essere formulato attraverso un semplice dosaggio dei livelli di colesterolo nel sangue, a partire dai due anni di vita, e un'anamnesi familiare positiva per ipercolesterolemia e/o MCVp^{3,4}.

In casi selezionati può essere utile effettuare un esame genetico mirato per confermare la diagnosi.

L'IF è infatti una condizione geneticamente trasmessa con modalità autosomica codominante: se un genitore è affetto, tipicamente un/a figlio/a avrà un rischio del 50% di essere affetto da questa pato-

logia. Il 50%! Come lanciare una moneta e puntare su testa o croce.

Questo rende ragione dell'alta prevalenza attesa nella popolazione.

Mentre la forma di IF in omozigosi (IFo) è molto grave ma anche estremamente rara (prevalenza 1:1.000.000), si calcola per la forma eterozigote (IFe) una prevalenza pari a una persona affetta ogni 380-500 individui.

Non ultimo, quindi, l'identificazione di un bambino affetto determinerebbe, per quanto detto in merito alla diffusione della patologia in ambito familiare, l'identificazione a cascata di un numero minimo equivalente di pazienti adulti affetti tra i parenti di I e II grado.

Se la IF non viene identificata e trattata in fase precoce, i soggetti affetti hanno un rischio fino a 20 volte aumentato rispetto alla popolazione generale di avere un evento cardiovascolare precoce; il rischio massimo arriva al 50% per gli uomini intorno ai 50 anni, al 30% per le donne intorno ai 60 anni⁵. Il concetto di *cumulative burden* (carico cumulativo) del colesterolo LDL è frequentemente utilizzato negli studi su pazienti adulti per illustrare questo dato in relazione al rischio di MCVp e per stressare l'importanza di un trattamento precoce.

Il rischio di MCVp è stato messo in relazione ai valori di colesterolemia LDL per stabilire, stratificando per fattori di rischio aggiuntivi, quale sia il carico a cui il rischio di un evento cardiovascolare acuto aumenta significativamente.

Un individuo non affetto da IF raggiunge questo carico (quantificato in 160 mmol, circa 6190 mg) intorno ai 55 anni. Per un individuo con IF eterozigote tale carico è raggiunto a 35 anni se la malattia non è trattata; intorno ai 48 anni se la malattia è trattata dai 18 anni; intorno ai 53 anni se la malattia è trattata in età pediatrica⁶. Se una persona viene identificata come affetta, disponiamo di strategie terapeutiche efficaci per ridurre il rischio cardiovascolare correlato e, in caso di intervento precoce in età pediatrica, ricondurlo agli identici valori della popolazione generale.

Le strategie terapeutiche

Benché, come detto, la dieta concorra in percentuale minima ai valori di colesterolemia, se questa percentuale si aggiunge al colesterolo prodotto per sintesi endogena i valori di colesterolemia aumentano considerevolmente. È pertanto molto importante, soprattutto se la diagnosi viene posta in età pediatrica, instaurare abitudini alimentari corrette che hanno così le maggiori probabilità di mantenersi nel tempo, fino all'età adulta. Le raccomandazioni formulate dalle maggiori società internazionali di nutrizionisti per il trattamento dell'ipercolesterolemia in bambini di età superiore ai due anni concordano nell'indicare una riduzione dell'introito di grassi nella dieta pari a circa il 28-30% delle calorie totali giornaliere, in particolare con un apporto di grassi saturi inferiore al 7-10% e di colesterolo inferiore a 75-100 mg/1000 calorie.

Dal punto di vista pratico queste indicazioni dietetiche comportano l'assunzione quotidiana di 4 pasti principali con una corretta ripartizione delle calorie giornaliere: 20% tra colazione e spuntino, 40% a pranzo, 10% a merenda e 30% a cena. Nella preparazione dei cibi è importante consigliare di moderare il consumo di sale e di condimenti, preferendo l'olio extravergine di oliva e la cottura al vapore, al forno, in umido, con pentola antiaderente. La tradizionale dieta mediterranea costituisce il modello ideale di dieta consigliabile; negli ultimi anni essa viene proposta anche nei Paesi con tradizioni alimentari differenti, come gli Stati Uniti³.

La promozione di regolare attività fisica non ha un effetto diretto sul metabolismo lipidico ma concorre al miglioramento della funzione cardiovascolare nel tempo. Il trattamento farmacologico vero e proprio viene consigliato nei bambini di età superiore agli 8 anni che, dopo 6-12 mesi di adeguato trattamento dietetico, presentino valori di colesterolemia LDL persistentemente superiori ai valori di riferimento per età e sesso³.

I farmaci di prima scelta sono le statine; esse si sono dimostrate molto efficaci nel trattamento della ipercolesterolemia, determinando una riduzione dei valori di LDL-C anche del 30-50%⁷.

Le statine, il cui utilizzo in età pediatrica è in aumento, sono state inserite come farmaco di prima scelta nel trattamento delle ipercolesterolemie del bambino

nelle più recenti linee guida internazionali^{3,4}. Poiché esse possono provocare epatotossicità transitoria, per lo più all'inizio del trattamento, è utile controllare la funzionalità epatica 4-6 settimane dopo l'inizio della terapia.

La miopatia descritta nell'adulto, che può evolvere anche fino a rabdomiolisi, non è invece mai stata riportata negli studi condotti sui bambini. I dati di sicurezza sono del tutto rassicuranti nel breve termine e, benché non siano conclusivi nel lungo termine a causa della disponibilità di casistiche cliniche ancora limitate a un *follow up* che si aggira intorno ai due decenni, gli elementi disponibili non destano particolari preoccupazioni e lasciano ipotizzare l'assenza di effetti sulla crescita e lo sviluppo⁷. L'utilizzo di integratori alimentari che interferiscono a differenti livelli nel metabolismo del colesterolo (omega3, fitosteroli, fibrati, glucomannano) non sembra essere supportato da evidenze importanti. Nuove e innovative terapie che utilizzano meccanismi alternativi di regolazione della produzione di colesterolo (anticorpi monoclonali, RNA missense) sono già all'orizzonte e saranno a breve disponibili anche per l'età pediatrica. Certamente la presa in carico di un soggetto clinicamente sano, ma potenzialmente a rischio di MCVp, ha un costo anche economico, costo però di gran lunga inferiore alla spesa in termini di mortalità o morbilità secondaria al verificarsi dell'evento cardiovascolare acuto.

Le raccomandazioni in età pediatrica

Già nel 2008 l'*American Academy of Pediatrics* ha pubblicato ufficialmente l'indicazione a testare la colesterolemia in tutti i bambini almeno una volta tra i 9 e gli 11 anni, e dai due anni in su in caso di familiarità sospetta per ipercolesterolemia e/o MCVp³. A supporto di queste indicazioni vi sono gli esempi virtuosi di alcuni Stati del Nord Europa in cui le strategie di screening messe in atto negli ultimi 10 anni hanno permesso di incrementare significativamente la percentuale di pazienti diagnosticati.

Dati recenti in Olanda, per esempio, dimostrano che il programma di screening nazionale ha permesso di identificare 25.000 soggetti affetti da IFe nel 2013, approssimativamente 1/3 degli attesi. Nonostante ciò, nella maggior parte degli Stati europei e negli USA le indica-

zioni sono puntualmente disattese⁸⁻¹⁰.

Quali sono gli elementi che in molti Paesi, tra cui l'Italia, limitano il raggiungimento di buoni risultati di screening? Probabilmente il primo elemento è la mancata conoscenza di questa condizione e la mancata condivisione di un approccio sistematico al problema.

Una recente *survey* svolta in Danimarca su una popolazione non selezionata di oltre 69.000 soggetti ha permesso di stimare una prevalenza di IFe pari a 1:137. Ben il 33% dei soggetti affetti aveva già manifestato un evento cardiovascolare acuto. A fronte di ciò, solo il 48% dei soggetti con IFe aveva ricevuto una diagnosi e il necessario trattamento ipocolesterolemizzante¹¹.

In secondo luogo, mancano gli strumenti per facilitare la raccolta dei dati e condividere i percorsi assistenziali, terapeutici e di sorveglianza. In Italia, su una popolazione che, stando ai dati ISTAT aggiornati al 1° gennaio 2015, è pari a 60,8 milioni di persone, per la prevalenza attesa della IFe (1:380), ci aspettiamo un numero di affetti pari a circa 160.000, di cui oltre 28.000 nella fascia di età pediatrica. Non abbiamo idea della reale percentuale dei pazienti diagnosticati.

“Progetto SPIF” (Screening Pediatrico Ipercolesterolemia Familiare), modello di screening pediatrico dell'ipercolesterolemia familiare per la prevenzione della malattia cardiovascolare precoce

La diffusione della conoscenza di questa condizione diventa pertanto cruciale ai fini della precoce identificazione dei bambini affetti.

In collaborazione con il Ministero della Salute e del Centro Nazionale per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CCM) è stato avviato un progetto multiregionale (Lazio, Umbria, Emilia Romagna, Campania) con l'Ospedale Pediatrico “Bambino Gesù” come capofila; esso ha come obiettivo quello di aumentare le conoscenze in merito a questa condizione, ipotizzare la diagnosi e avviare gli opportuni percorsi assistenziali e, non ultimo, creare un registro di malattia.

Il progetto, che ha una durata di due anni, è suddiviso in fasi.

Nella prima fase, che vede l'intervento coordinato dei medici dei centri di riferimento (Ospedale Pediatrico “Bam-

bino Gesù” di Roma, AOU Policlinico di Modena, UOC di Pediatria-Malattie Metaboliche e Rare di Napoli), è già stata avviata una attività formativa diretta a tutti i Pediatri di Libera Scelta delle Regioni coinvolte nel progetto (circa 2300 nelle 4 Regioni). L'attività formativa avviata viene svolta attraverso corsi di formazione a distanza (FAD online) e frontali, eventi formativi dedicati, diffusione di materiale informativo elettronico e cartaceo. Lo screening potrà interessare circa 2.400.000 bambini e ragazzi di età inferiore ai 14 anni, e permetterà inoltre di identificare a cascata almeno un altro soggetto adulto affetto nella famiglia.

I pazienti screenati potranno essere registrati in un registro su piattaforma web appositamente creato per questo progetto. È auspicabile che tale modello possa essere facilmente riproducibile e possa contribuire nel tempo a ridurre il numero dei soggetti italiani non diagnosticati precocemente, soprattutto in età pediatrica.

Per saperne di più:

www.ipercolesterolemiafamiliare.blogspot.it/; e-mail: ipercolesterolemiafamiliare@opbg.net

Corrispondenza

psabrina.buonuomo@opbg.net

1. Najam O, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: a review of the natural history, diagnosis, and management. *Cardiol Ther*

box riassuntivo

- L'ipercolesterolemia familiare è una malattia genetica caratterizzata da un aumento del colesterolo LDL, indipendentemente dalla dieta e dallo stile di vita adottato.
- I soggetti affetti hanno un rischio fino a 20 volte aumentato rispetto alla popolazione generale di sviluppare un evento cardiovascolare acuto.
- Si stima che la prevalenza sia elevata (circa 1:380-500 in tutte le etnie). Tuttavia, questa condizione è largamente sottodiagnosticata: si calcola che meno dell'1% dei soggetti affetti abbia una diagnosi di IF. Conseguentemente, ci sono potenzialmente migliaia di bambini e adulti in Italia che non sanno di essere affetti da una condizione che li pone a serio rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare in età giovane-adulta.
- Come già avviato in alcuni Paesi europei (Olanda, Regno Unito, Spagna), un programma di screening a cascata è in grado di incrementare significativamente il numero di diagnosi.

2015; Mar 14 (epub ahead of print).

2. Brautbar A, Leary E, Rasmussen K, et al. Genetics of familial hypercholesterolemia. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:491.

3. Daniels SR, Greer FR, and the Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122 :198-208.

4. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, et al. Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 2007;120: e189-e214.

5. Knowles JW, O'Brien EC, Greendale K, et al. Reducing the burden of disease and death from familial hypercholesterolemia: a call to action. *Am Heart J* 2014;168:807-11.

6. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90.

7. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD006401.

8. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5:S1-S8.

9. Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, diagnosis and screening. *Curr Atheroscler Rep* 2015;17:3.

10. Brice P, Burton H, Edwards CW, et al. Familial hypercholesterolemia: a pressing issue for European health care. *Atherosclerosis* 2013;231:223-6.

11. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Familial hypercholesterolemia in the danish population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97: 3956-64.