

Lo screening dell'ipercolesterolemia familiare dal bambino al genitore, un'esperienza interessante ma prematura da trasferire

Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, et al.

Child-Parent Familial Hypercholesterolemia Screening in Primary Care

N Engl J Med. 2016;375(17):1628-1637

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Stabilire efficacia e fattibilità di un programma di screening universale bambino-genitore dell'ipercolesterolemia familiare (FH) nell'ambito delle cure primarie.

Popolazione

Bambini di età compresa tra 1 e 2 anni (età media 13 mesi) afferenti a 92 centri di medicina generale nel Regno Unito, sottoposti allo screening durante una seduta vaccinale.

Test diagnostico in studio

Misura di colesterolo totale, colesterolo HDL e trigliceridi e ricerca di 48 mutazioni note per FH (o in presenza di ipercolesterolemia e genetica negativa, esecuzione di sequenziamento del DNA per la ricerca di ulteriori mutazioni) da prelievo capillare. Lo screening è stato considerato positivo per FH nei bambini con elevati valori di colesterolo (valore cutoff predefinito ≥ 1.53 multipli della mediana (MoM) corrispondente al 99.2° percentile = 230 mg/dl) in presenza di mutazioni genetiche o nei bambini con genetica negativa in presenza di un secondo valore di ipercolesterolemia a distanza di 3 mesi. Nei genitori di ogni bambino con screening positivo, è stato ritenuto positivo lo screening nel caso di riscontro della stessa mutazione; in caso di nessuna mutazione identificata, è stato considerato positivo allo screening il genitore con il più alto valore di colesterolo tra i due.

Gold standard (test di riferimento per la conferma della diagnosi)

Non applicabile.

Tempo

Da marzo 2012 a marzo 2015.

Risultati principali

Sono stati contattati i genitori di 13.097 bambini, di cui 11.010 hanno aderito (84%); 10.118 bambini hanno fornito un campione adeguato da puntura del tallone (8% di prelievi non adeguati). L'analisi è stata, pertanto, eseguita su 10.095 bambini (23 sono stati esclusi per riscontro di errore di trascrizione dei dati). Il livello di colesterolo è risultato elevato in 92 bambini; tra questi 28 sono risultati positivi allo screening (13 bambini per mutazioni note, 7 per mutazioni rilevate tramite sequenziamento del DNA, 8 con analisi genetica negativa per mutazioni ma secondo prelievo positivo per ipercolesterolemia a 3 mesi di distanza).

Tra i 10.003 bambini con colesterolo inferiore al cut-off utilizzato, 17 avevano comunque una mutazione genetica FH. La prevalenza di mutazione per ipercolesterolemia familiare è risultata 1/273 (IC 95% 1/198, 1/388). La prevalenza di mutazione per ipercolesterolemia familiare o di 2 valori di colesterolo patologici è risultata 1/224 (IC 95% 1/168, 1/308). Tra i bambini con un primo valore di colesterolo elevato, 28 sono risultati positivi allo screening (20 con una mutazione e 8 con un secondo valore di colesterolo elevato), corrispondente a un tasso dello 0.3% (IC 95% 0.2, 0.4). Dei 30 bambini con una mutazione FH48, 13 (43%) avevano livelli di colesterolo elevati. I livelli di colesterolo sono stati misurati nei genitori di 32/37 bambini con mutazione; in 27/32 delle coppie il genitore con il più alto livello di colesterolo aveva la mutazione, con un tasso dell'84% rispetto alla stima prevista del 96%. Tra i genitori risultati positivi allo screening, 25/28 (90%) hanno successivamente iniziato il trattamento con statine (2 erano gravide e hanno posticipato l'inizio del trattamento, uno non è stato rintracciato). I risultati dello studio sono stati quindi applicati ad una popolazione di 10.000 bambini utilizzando un valore cut-off corrispondente al 95° centile del multiplo della mediana (invece del 99.2°) con l'obiettivo di formulare una strategia di screening: in tal modo sarebbero stati identificati ulteriori 12 bambini con mutazione FH e ipercolesterolemia.

Conclusioni

Lo screening bambino-genitore è risultato fattibile nell'ambito delle cure primarie durante le sedute vaccinali. Ogni 1000 bambini screenati sono state identificate 8 persone (4 bambini e 4 genitori) con screening positivo per ipercolesterolemia familiare e quindi ad alto rischio per patologia cardiovascolare.

Altri studi sull'argomento

L'ipercolesterolemia familiare è una condizione genetica autosomica dominante che determina elevati livelli di colesterolo LDL plasmatico e conseguente rischio di coronaropatia precoce. La forma eterozigote ha una frequenza di 1:200 - 1:250, mentre la forma omozigote è rara. La strategia di screening per identificare l'ipercolesterolemia familiare è oggetto di dibattito [1]. Esistono due principali metodiche: lo screening dell'intera popolazione e lo screening di una parte della popolazione identificata su particolari criteri di selezione (ad es. storia familiare di dislipidemia, di patologia cerebrovascolare o screening a cascata familiare a partire da un caso indice). Una metanalisi del 2007 afferma che l'indagare il genitore con il livello di colesterolo più alto, tra i due genitori di un bambino con ipercolesterolemia, permette di identificare il 96% dei genitori affetti da FH e che tale strategia può prevenire le conseguenze della patologia in due generazioni [2]. Nel 2011 un panel di esperti ha racco-

mandato lo screening universale per il colesterolo in USA all'età di 9-11 anni, tuttavia ad oggi l'argomento è ancora oggetto di discussione. Sono state pubblicate più revisioni sull'argomento. Una revisione sistematica ha incluso studi controllati, pre-post, di coorte, di sorveglianza e studi qualitativi sullo screening e, pur con i limiti legati alla eterogeneità degli outcome, ha concluso che lo screening universale potrebbe avere piccoli effetti positivi sul cambiamento dello stile di vita, ma l'effetto sulla salute non è quantificabile [3]. Un'altra revisione sistematica relativa allo screening dell'ipercolesterolemia familiare per conto della Task Force dei Servizi di Prevenzione USA non ha trovato evidenze di efficacia dello screening in infanzia e adolescenza sugli esiti di salute (infarto del miocardio e stroke) in età adulta e sugli esiti a medio termine (valori di lipidi e aterosclerosi) in età pediatrica [4]. Il trattamento con statine sembra efficace nel diminuire la concentrazione di LDL-C e TC nel breve termine, ma non è chiaro quanto questo prevenga la comparsa di aterosclerosi, inoltre i rischi del trattamento con statine per lunghi periodi restano sconosciuti. Una revisione del 2017 prende in considerazione i vari tipi di screening sino ad ora proposti per l'ipercolesterolemia, citando anche quello qui esaminato [5]. Gli autori concludono affermando che sarebbe preferibile uno screening universale in età pediatrica ai fini di identificare precocemente i soggetti con FH con genitori asintomatici e storia familiare negativa. Si afferma allo stesso tempo che l'impiego delle statine in età pediatrica non è stato ancora studiato con un RCT, anche se dalla coorte danese di bambini trattati per più di due anni, il farmaco risulta sicuro. L'analisi costo-efficacia dello screening a cascata, eseguito sui familiari di un caso indice, è attualmente considerata superiore rispetto allo screening universale [6]. Questa modalità, raccomandata dalle linee guida NICE, è stata introdotta con successo nei Paesi Bassi, in Australia e in Brasile, con una media di 2 nuove diagnosi per ogni caso indice. Infine, mancano trials per valutare rischi/benefici del trattamento in bambini e adolescenti con FH. In una coorte di 5083 bambini inglesi (studio ALSPAC) è stata eseguita misurazione del colesterolo all'età di 9 anni (attraverso un valore di colesterolo totale di soglia > 1.53 MoM) e in 1512 è stata eseguita la valutazione genetica della mutazione FH. Il tasso di identificazione della mutazione è stato del 62.5% (IC 95% 25, 92) con un tasso di falsi positivi del 0.2%. Per ogni 10.000 bambini screenati gli autori stimano di rilevare 13 casi di ipercolesterolemia familiare con un abbattimento dei falsi positivi attraverso il sequenziamento delle mutazioni genetiche FH [7].

Che cosa aggiunge questo studio

Sperimenta una strategia di screening universale semplice da condurre nell'ambito delle cure primarie e in grado di identificare più casi (sia tra i bambini che tra i genitori), rispetto a uno screening a cascata a partire da un caso indice.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo screening proposto presenta alcune criticità [8]:

1. condizione indagata. La definizione della condizione ricercata non è chiara. Non vi è infatti una corrispondenza univoca tra mutazione genetica e fenotipo, una mutazione non significa sicura patogenicità. Inoltre vengono considerati positivi allo screening anche soggetti con solo ipercolesterolemia senza mutazione genetica di FH. Non viene indicato se viene fatta diagnosi diffe-

renziale per ipercolesterolemie secondarie nei casi di ipercolesterolemia con genetica negativa.

2. Test utilizzato. Non viene indicato un gold standard, questo impedisce di definire sensibilità e specificità del test di screening utilizzato. Non è prevista inoltre una conferma diagnostica per i positivi al test.

3. Intervento per la condizione indagata. Manca una terapia di provata efficacia in età pediatrica, in grado cioè di ridurre gli eventi vascolari successivi.

4. Programma di screening. Non si è in grado di definire la relazione tra costo e beneficio.

Esiti: rilevante e chiaramente descritto.

Conflitto di interesse: studio finanziato dal Medical Research Council, una agenzia governativa pubblica britannica, non sembrano quindi configurarsi conflitti di interesse.

Trasferibilità

Popolazione studiata: la popolazione studiata è verosimilmente sovrapponibile a quella italiana; l'unica differenza potrebbe riguardare il rischio cardiovascolare familiare, forse inferiore in Italia [nella popolazione in oggetto l'11% dei bambini aveva familiarità positiva per infarto miocardico a un'età inferiore ai 50 anni in parenti di primo o secondo grado; dati italiani "il progetto cuore", periodo 2008 - 2012: prevalenza fascia adulta 35-74aa, maschi 1.5% (IC 95% 1.1, 1.9), femmine 0.6% (IC 95% 0.3, 0.9)].
Tipo di intervento: una valutazione dei costi economici, della sensibilità e specificità dei test, dell'accettazione e sostenibilità di una terapia a lungo termine sono indispensabili prima di considerare la replicazione dell'intervento. Da considerare inoltre la scelta delle sedute vaccinali, improponibile in questo momento nel nostro paese.

- Langslet G, Ose L. Screening methods in the diagnosis and assessment of children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2013;11(8):1061-1066
- Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7620):599
- Smith AJ, Turner EL, Kinra S. Universal Cholesterol Screening in Childhood: A Systematic Review. *Acad Pediatr.* 2016;16(8):716-725
- Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2016 Aug.
- Pyles LA, Elliot E, Neal WA. Screening for Hypercholesterolemia in Children: What Strategies Can Be Employed. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2017;11:5
- Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, et al. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J. Biomed Sci.* 2016;23:39
- Futema M, Cooper JA, Charakida M, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in childhood: Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). *Atherosclerosis.* 2017;260:47-55
- <https://www.gov.uk/government/publications/evidence-review-criteria-national-screening-programmes/criteria-for-appraising-the-viability-effectiveness-and-appropriateness-of-a-screening-programme>

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Valeria Casotti, Riccardo Cazzaniga, Valentina Decimi, Gian Piero Del Bono, Marta Gozzi, Alessandra Lazzarotti, Giuseppe Lietti, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Francesca Sala, Francesca Santus, Maria Teresa Tartero, Federica Zanetto.