

ISSN 2240-4821

SUPPL. 1/2015

GIORNALE ITALIANO dell'ARTERIOSCLEROSI



DOCUMENTO DI CONSENSO DELLA EAS
IPERCOLESTEROLEMIA
FAMILIARE NEI BAMBINI
E NEGLI ADOLESCENTI:
GUADAGNO DI
DECADI DI VITA CON
L'OTTIMIZZAZIONE
DELLA IDENTIFICAZIONE
E DEL TRATTAMENTO

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia



Rivista ufficiale della Società Italiana
per lo Studio dell'Arteriosclerosi (SISA)

Direttori emeriti

A. Ventura
G.F. Salvioli
G. Crepaldi
E. Mannarino
R. Fellin
A. Mezzetti

Direttore responsabile

M. Averna (Palermo)

Redattori capo

S. Calandra (Modena)
R. Fellin (Ferrara)

Comitato di Redazione

P. Abete (Napoli)
M. Averna (Palermo)
F. Bernini (Parma)
L. Cattin (Trieste)
C. Cortese (Roma)
M. Di Bari (Firenze)
S. Panico (Napoli)
A. Poli (Milano)
G. Schillaci (Perugia)
F. Sofì (Firenze)
G. Zuliani (Ferrara)

Segreteria editoriale

Roberto Zecca
Via Balzaretti, 7 - 20133 Milano
E-mail: giornalearteriosclerosi@sisa.it

In copertina: De Humani Corporis Fabrica
di Andreas Vesalius (Basilea, 1543)

SOMMARIO

Documento di Consenso della EAS

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI: GUADAGNO DI DECADI DI VITA CON L'OTTIMIZZAZIONE DELLA IDENTIFICAZIONE E DEL TRATTAMENTO

ALBERT WIEGMAN, SAMUEL S. GIDDING, GERALD F. WATTS,
M. JOHN CHAPMAN, HENRY N. GINSBERG, MARINA CUCHEL,
LEIV OSE, MAURIZIO AVERNA, CATHERINE BOILEAU,
JAN BORÉN, ERIC BRUCKERT, ALBERICO L. CATAPANO,
JOEP C. DEFESCHE, OLIVIER S. DESCAMPS,
ROBERT A. HEGELE, G. KEES HOVINGH, STEVE E. HUMPHRIES,
PETRI T. KOVANEN, JAN ALBERT KUIVENHOVEN,
LUIS MASANA, BØRGE G. NORDESTGAARD, PAIVI PAJUKANTA,
KLAUS G. PARHOFER, FREDERICK J. RAAL, KAUSIK K. RAY,
RAUL D. SANTOS, ANTON FH. STALENHOEF,
ELISABETH STEINHAGEN-THIESSEN, ERIK S. STROES,
MARJA-RIITTA TASKINEN, ANNE TYBJÆRG-HANSEN,
AND OLOVWIKLUND, FOR THE EUROPEAN
ATHEROSCLEROSIS SOCIETY CONSENSUS PANEL

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali Srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico Scientifiche - PAVIA

Via Riviera, 39 • 27100 Pavia
Tel. 0382 526253 r.a. • Fax 0382 423120
E-mail: edint.edimes@tin.it

Consiglio Direttivo SISA

M. Averna - *Presidente*
E. Arosio
F. Bernini
F. Cipollone
A. Corsini
G. Marotta
S. Muntoni
A. Solini
G. Vaudo
R. Fellin - *Past President*
M. Arca - *Segretario*

Presidenti Sezioni Regionali SISA

Marco Bucci (Abruzzo)
Raffaele Amoroso (Calabria)
Gennaro Marotta (Campania)
Patrizia Tarugi (Emilia Romagna)
Roberto Volpe (Lazio)
Livia Pisciotta (Liguria)
Alberico L. Catapano (Lombardia)
Luigi Gentile (Piemonte)
Antonio Manca (Sardegna)
Francesco Purrello (Sicilia)
Maria Boddi (Toscana)
Enrico Arosio (Triveneto)
Leonella Pasqualini (Umbria)

LA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE NEI BAMBINI ED ADOLESCENTI

MAURIZIO AVERNA, ALBERICO L. CATAPANO

Secondo un report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, oltre 250 milioni di persone nel mondo sono esposte ad un rischio molto alto di morbilità e mortalità cardiovascolare in giovane età a causa di profili genetici che promuovono disordini lipidici ereditari. Le dislipidemie familiari sono infatti condizioni dismetaboliche che rappresentano uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare. La prevalenza teorica stimata della ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote nella popolazione è di 1/200-250; tuttavia, nella maggior parte dei Paesi, compreso il nostro, viene diagnosticato un numero molto basso di casi di FH. Gli uomini e le donne con FH eterozigote hanno un elevato rischio di sviluppare CHD prima dei 60 anni, o addirittura in età giovanile nel caso degli omozigoti e, se non vengono sottoposti a terapia, muoiono prima dei 20 anni. Tuttavia, una volta diagnosticati, gli eterozigoti possono essere efficacemente trattati con farmaci ipocolesterolemizzanti per attenuare lo sviluppo di aterosclerosi e prevenire la CHD. Queste evidenze supportano la necessità di un'individuazione e di un trattamento precoci, fin dall'infanzia, dei soggetti con ipercolesterolemia familiare, per prevenire lo sviluppo di eventi cardiovascolari in giovane età. È importante che i medici siano educati a utilizzare gli strumenti disponibili per la diagnosi clinica e genetica

e ad effettuare un appropriato screening a cascata tra i familiari di un caso diagnosticato. Ai bambini affetti e ai loro familiari devono essere fornite opportune indicazioni per le modifiche dello stile di vita, e ai piccoli pazienti dovrebbe essere proposta la terapia con statine dagli 8-10 anni di età, con monitoraggi dell'aderenza, allo scopo di massimizzarne l'efficacia. Si rende necessaria nel nostro paese un'azione congiunta tra pediatri e medici dell'adulto al fine di aumentare la consapevolezza sulla FH pediatrica ed attivare protocolli condivisi per la gestione clinica dei giovani pazienti e delle loro famiglie. Il documento di consenso della European Atherosclerosis Society, che nella sua versione italiana viene pubblicato in questo numero del GIA, si propone di promuovere l'identificazione, la diagnosi e il trattamento della FH nei soggetti più giovani attraverso un radicale cambio di atteggiamento riguardo la percezione clinica della FH nei bambini e negli adolescenti. Il documento analizza lo stato attuale delle conoscenze riguardo la fisiopatologia, la diagnosi, i test genetici, lo screening e il trattamento della FH in questo gruppo di pazienti, evidenziando la potenzialità di un'identificazione precoce, combinata ad un trattamento fin dalla giovane età, nel determinare un sostanziale rallentamento della progressione delle lesioni aterosclerotiche.

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI: GUADAGNO DI DECADI DI VITA CON L'OTTIMIZZAZIONE DELLA IDENTIFICAZIONE E DEL TRATTAMENTO

Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment

**ALBERT WIEGMAN[†], SAMUEL S. GIDDING^{2†}, GERALD F. WATTS³, M. JOHN CHAPMAN^{4, 5},
HENRY N. GINSBERG^{6, 7}, MARINA CUCHEL⁸, LEIV OSE^{9, 10}, MAURIZIO AVERNA¹¹,
CATHERINE BOILEAU^{12, 13, 14}, JAN BORÉN^{15, 16}, ERIC BRUCKERT⁷, ALBERICO L. CATAPANO^{18, 19},
JOEP C. DEFESCHE²⁰, OLIVIER S. DESCAMPS²¹, ROBERT A. HEGELE²²,
G. KEES HOVINGH²⁰, STEVE E. HUMPHRIES²³, PETRI T. KOVANEN²⁴, JAN ALBERT
KUIVENHOVEN²⁵, LUIS MASANA²⁶, BØRGE G. NORDESTGAARD^{27, 28}, PAIVI PAJUKANTA²⁹,
KLAUS G. PARHOFER³⁰, FREDERICK J. RAAL³¹, KAUSIK K. RAY³², RAUL D. SANTOS^{33, 34},
ANTON F.H. STALENHOF³⁵, ELISABETH STEINHAGEN-THIESSEN^{36, 37}, ERIK S. STROES²⁰,
MARJA-RIITTA TASKINEN³⁸, ANNE TYBJÆRG-HANSEN^{39, 40}, AND OLOVWIKLUND^{41, 42},
FOR THE EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY CONSENSUS PANEL[‡]**

¹Department of Paediatrics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands;

²Nemours Cardiac Center, A. I. DuPont Hospital for Children, Wilmington, DE, USA;

³School of Medicine and Pharmacology, Royal Perth Hospital Unit, The University of Western Australia, Western Australia, Australia; ⁴Pierre and Marie Curie University, Paris, France;

⁵National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France; ⁶Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY, USA;

⁷Irving Institute for Clinical and Translational Research, Columbia University Medical Center, New York, USA; ⁸Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA;

⁹Department of Nutrition, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Oslo, Norway;

¹⁰Lipid Clinic, Oslo University Hospital, Oslo, Norway; ¹¹Department of Internal Medicine, University of Palermo, Italy; ¹²Diderot Medical School, University Paris 7, Paris, France;

¹³Genetics Department, Bichat University Hospital, Paris, France; ¹⁴INSERM U698, Paris, France;

¹⁵Department of Medicine, Sahlgrenska Academy, Göteborg University, Gothenburg, Sweden;

¹⁶Wallenberg Laboratory for Cardiovascular Research, Gothenburg, Sweden; ¹⁷Department of Endocrinology and Prevention of Cardiovascular Disease, University Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France;

¹⁸Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Milano, Milan, Italy;

¹⁹Multimedica IRCSS, Milan, Italy; ²⁰Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, University of Amsterdam, The Netherlands; ²¹Centre Hospitalier Jolimont-Lobbes, Nivelles-Tubize, Belgium;

²²Robarts Research Institute, University of Western Ontario, London, ON, Canada;

²³Centre for Cardiovascular Genetics, University College London, Institute of Cardiovascular Sciences, London, UK; ²⁴Wihuri Research Institute, Helsinki, Finland; ²⁵Department of Pediatrics, Section Molecular Genetics, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands;

²⁶Vascular Medicine and Metabolic Unit, Department of Medicine and Surgery, University Rovira and Virgili, Reus-Tarragona, Spain; ²⁷Department of Clinical Biochemistry, Herlev Hospital, Copenhagen University Hospital, Herlev, Denmark; ²⁸Faculty of Health and Medical Sciences, University of

Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ²⁹Department of Human Genetics, Center for Metabolic Disease Prevention, University of California, Los Angeles, USA; ³⁰Department of Endocrinology and Metabolism, University of Munich, Munich, Germany; ³¹Carbohydrate & Lipid Metabolism Research Unit; and Division of Endocrinology & Metabolism, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; ³²Department of Primary Care and Public Health, School of Public Health, Imperial College, London, UK; ³³Lipid Clinic of the Heart Institute (InCor), University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ³⁴Department of Cardiology, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil; ³⁵Department of Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ³⁶Evangelisches Geriatriezentrum Berlin gGmbH (EGZB), Berlin, Germany; ³⁷Charité - Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ³⁸Research Programs Unit, Diabetes & Obesity, University of Helsinki and Heart & Lung Centre, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; ³⁹Department of Clinical Biochemistry, Section for Molecular Genetics, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark; ⁴⁰Faculty of Health and Medical Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark; ⁴¹Department of Experimental and Clinical Medicine, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ⁴²Department of Cardiology, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden
EAS Consensus Statement *Eur Heart J.* 2015 Sep 21; 36 (36): 2425-37.

SUMMARY

Familial hypercholesterolaemia (FH) is a common genetic cause of premature coronary heart disease (CHD). Globally, one baby is born with FH every minute. If diagnosed and treated early in childhood, individuals with FH can have normal life expectancy. This consensus paper aims to improve awareness of the need for early detection and management of FH children. Familial hypercholesterolaemia is diagnosed either on phenotypic criteria, i.e. an elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level plus a family history of elevated LDL-C, premature coronary artery disease and/or genetic diagnosis, or positive genetic testing. Childhood is the optimal period for discrimination between FH and non-FH using LDL-C screening. An LDL-C ≥ 5 mmol/L (190 mg/dL), or an LDL-C ≥ 4 mmol/L (160 mg/dL) with family history of premature CHD and/or high baseline cholesterol in one parent, make the phenotypic diagnosis. If a parent has a genetic defect, the LDL-C cut-off for the child is ≥ 3.5 mmol/L (130 mg/dL).

We recommend cascade screening of families using a combined phenotypic and genotypic strategy. In children, testing is recommended from age 5 years, or earlier if homozygous FH is suspected. A healthy lifestyle and statin treatment (from age 8 to 10 years) are the cornerstones of management of heterozygous FH. Target LDL-C is 3.5 mmol/L (130 mg/dL) if >10 years, or ideally 50% reduction from baseline if 8-10 years, especially with very high LDL-C, elevated lipoprotein (a), a family history of premature CHD or other cardiovascular risk factors, balanced against the long-term risk of treatment side effects. Identifying FH early and optimally lowering LDL-C over the lifespan reduces cumulative LDL-C burden and offers health and socioeconomic benefits. To drive policy change for timely detection and management, we call for further studies in the young. Increased awareness, early identification, and optimal treatment from childhood are critical to adding decades of healthy life for children and adolescents with FH.

Keywords: *Familial hypercholesterolaemia, Children, Adolescents, LDL cholesterol, Diagnosis, Treatment, Statin, Ezetimibe, PCSK9 inhibitor, Consensus statement.*

Indirizzo per la corrispondenza

Sebastiano Calandra

Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze

Università di Modena e Reggio Emilia

Via Campi, 287 - 41125 Modena

E-mail: sebc@unimore.it

Introduzione

Nel giorno del suo compleanno, un bambino di 10 anni, il cui padre era deceduto un anno prima, all'età di 30 anni, viene nel vostro ambulatorio accompagnato dalla madre. La madre manifesta il timore che il figlio sia esposto alla stessa sorte del padre, in quanto, come il padre, ha il "colesterolo cattivo". In che modo affrontereste questo caso?

L'Ipercolesterolemia Familiare (FH) è una comune causa genetica di malattia coronarica prematura (CHD). Con una sola rara eccezione, la FH è un disordine genetico autosomico dominante. Sia nella condizione di omozigosi che in quella di eterozigosi, la FH deriva da una ridotta capacità del fegato di rimuovere dalla circolazione le lipoproteine aterogene ricche in colesterolo (lipoproteine LDL), con conseguente accumulo di LDL-colesterolo (LDL-C) in circolo (1). Nei casi più gravi i livelli di LDL-C superano i valori di 13 mmol/L (500 mg/dL) (2). Fin dalla vita fetale, una costante esposizione delle pareti arteriose ad elevati livelli di LDL-C accelera la deposizione di colesterolo nella parete e la infiammazione vascolare, con lo sviluppo di lesioni aterosclerotiche, specialmente nelle arterie coronariche e nell'aorta, con conseguente comparsa di cardiopatia ischemica prematura (3, 4).

La forma eterozigote della FH (HeFH) (Figura 1A) è un disordine frequente, presente in ~ 1: 200-250 individui della popolazione generale, una frequenza due volte superiore rispetto a quella originariamente stimata (2, 5, 6). È stato riscontrato che in una popolazione di controllo senza CHD, 1 individuo su 217 risultava portatore di una mutazione nel gene codificante il recettore delle LDL (LDLR) ed aveva un livello di colesterolo LDL >190 mg/dL (7). Ne consegue che in Europa vi sono potenzial-

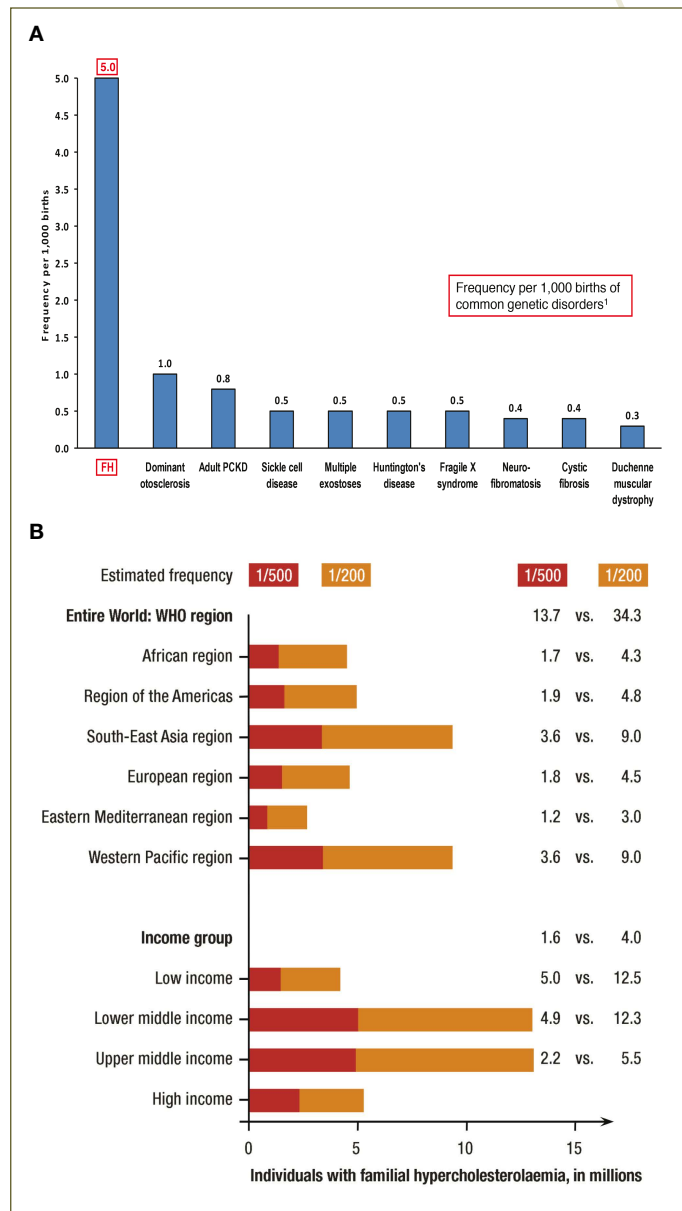


Figura 1 - Prevalenza della Ipercolesterolemia Familiare (FH). A - Frequenza per 1000 nascite di disordini genetici comuni. La FH è più comune di altri disordini genetici, quali nell'ordine: otosclerosi dominante, rene policistico dell'adulto (PCKD), anemia falciforme (sickle cell disease), esostosi multipla, malattia di Huntington, sindrome da X-fragile, neurofibromatosi, fibrosi cistica e distrofia muscolare di Duchenne, Streetly et al. (140). B - Prevalenza stimata della FH a livello globale, calcolata sulla base di frequenze stimate di 1:500-1:200 (come suggerito da recenti ricerche) (riprodotta per gentile concessione di Nordestgaard et al. (5)).

mente 4,5 milioni di individui con HeFH e probabilmente ve ne sono 35.000.000 a livello mondiale (*Figura 1B*), dei quali il 20-25% sono bambini o adolescenti. Considerato che a livello mondiale vi sono 255 nascite per minuto (8), possiamo assumere che nasca un bambino FH ogni minuto.

I bambini con HeFH non trattati hanno un drammatico aumento del rischio di sviluppare CHD prematura dopo i 20 anni di età (9, 10). Nella sua forma omizigote (HoFH) la malattia è piuttosto rara, con una prevalenza stimata tra 1:160.000-300.000 nelle popolazioni Europee (2, 11). Individui con HoFH sono a rischio estremamente elevato e, se non trattati, molti di essi manifesteranno malattia coronarica o altre malattie cardiovascolari nell'infanzia e nell'adolescenza.

La FH è diagnosticata attraverso l'impiego di criteri fenotipici (che comprendono elevati livelli di LDL-C in aggiunta a una storia familiare di elevati livelli di LDL-C o CHD prematura) e/o una diagnosi ge-

netica, ovvero un test genetico positivo. Con poche eccezioni, tuttavia, la FH globalmente è sotto-diagnosticata e sotto-trattata (5), e screening sistematici sono attuati in modo sporadico (12). Data la dimostrata aterogenicità delle LDL nei modelli sperimentali e nei soggetti con FH, con evidenze indicanti che l'esposizione anche ad un'ipercolesterolemia moderata incrementa il rischio a lungo termine di nuovi eventi di CHD (13) ed alla luce dei benefici effetti a lungo termine delle condizioni genetiche associate a ridotti livelli di LDL-C (14), vi è un'urgente necessità di identificare e trattare precocemente la FH, al fine di massimizzare gli effetti benefici del trattamento (*Tabella 1*). Elemento importante è dato dal fatto che le statine sono sicure ed efficaci nel ridurre i livelli di LDL-C nei bambini (15), nel ripristinare la funzione endoteliale, e nell'indurre la regressione dell'ispessimento intimale dei vasi anche in giovane età (16-18).

Lo scopo di questo documento di consenso è quello di incoraggiare un avanzamento nella precoce identificazione, diagnosi e trattamento della FH attraverso un radicale cambio di atteggiamento riguardo la percezione clinica della FH nei bambini e negli adolescenti. In questo documento si prende in esame lo stato attuale delle conoscenze riguardo la fisiopatologia, la diagnosi, i test genetici, lo screening ad il trattamento della FH. La *Figura 2* illustra la potenzialità di un'identificazione precoce della FH, combinata ad un trattamento fin dalla giovane età, nel determinare un sostanziale rallentamento della progressione delle lesioni aterosclerotiche. Risultati di nuove ricerche forniscono supporto alle raccomandazioni per un miglioramento nel riconoscimento della malattia ed un trattamento precoce, attraverso interventi sugli stili di vita, dieta, e l'impiego della terapia farmacologica (19).

Tabella 1 - Caratteristiche dell'ipercolesterolemia Familiare (FH).

- La FH è uno dei più comuni disordini genetici a trasmissione autosomica dominante, con una prevalenza di 1:200/1:250 persone nella popolazione europea.
- La HeFH, ed in misura maggiore la HoFH, può essere invalidante in giovane età e ridurre la speranza di vita.
- Se i livelli di LDL-C sono ≥ 13 mmol/L (500 mg/dL) e le manifestazioni nell'infanzia includono CHD prematura, malattia valvolare aortica, e xantomi nei tendini delle mani e nei tendini di Achille, si assume la presenza di HoFH. Tuttavia la HoFH può essere osservata anche in presenza di livelli più bassi di LDL-C alla luce del recente riconoscimento della eterogeneità clinica e genetica della FH.
- La presenza della FH comporta sfide psicologiche per le famiglie a causa della natura ereditaria di questa condizione, la mancanza di sintomi precoci nella HeFH, la necessità di cambiamenti degli stili di vita e dell'impiego di farmaci per un lungo periodo.
- La precoce identificazione della FH ed il precoce inizio delle modificazioni dello stile di vita e del trattamento farmacologico, sono interventi fondamentali per ridurre l'impatto negativo di elevati livelli di LDL-C sull'intero arco della vita.

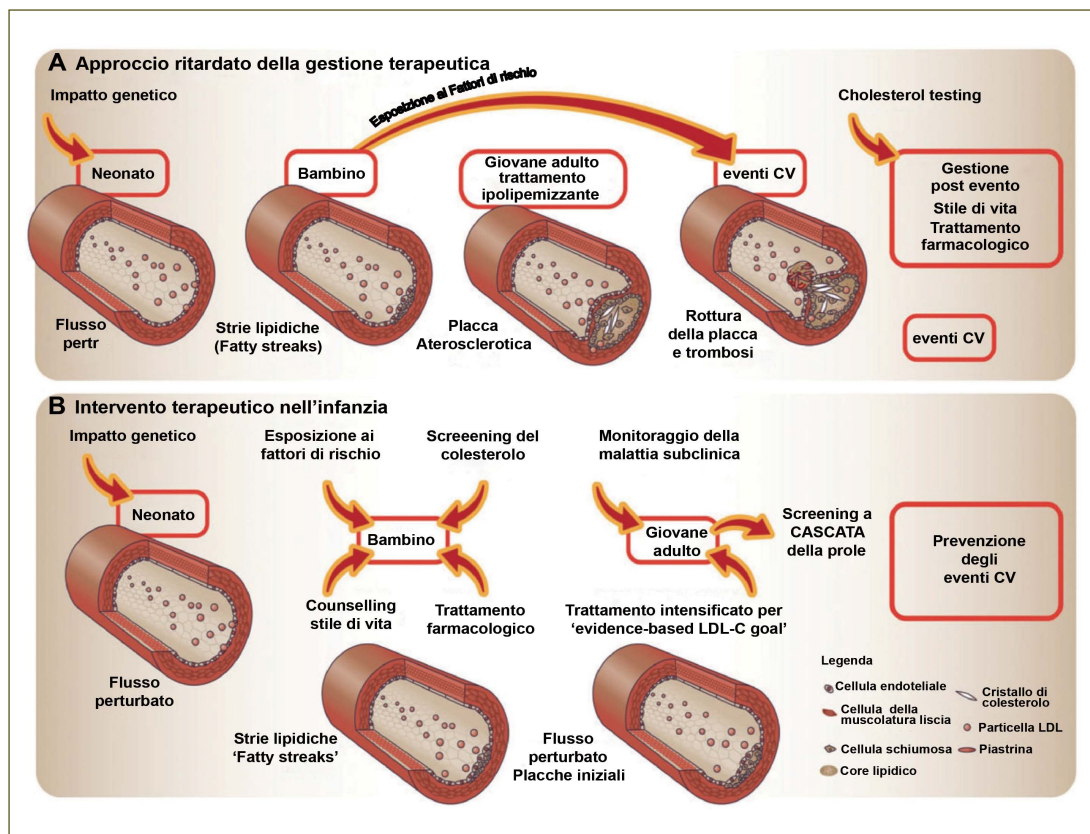


Figura 2 - Sviluppo ed evoluzione della malattia vascolare aterosclerotica precoce nella Ipercolesterolemia Familiare (FH), che mostra il potenziale impatto di un riconoscimento e di un trattamento precoce sulla evoluzione delle lesioni vascolari. CV, cardio-vascolari; LDL-C, low density lipoprotein-cholesterol (LDL-colesterolo). (A) Diagnosi e trattamento tardivo; (B) Diagnosi e trattamento precoce sin dall'infanzia.

Fisiopatologia

Cause genetiche

Nella maggior parte dei casi la FH è causata da mutazioni nel gene del Recettore LDL (gene *LDLR*), che determinano l'assenza di recettori o la formazione di recettori difettosi sulla superficie degli epatociti, essendo il fegato il principale organo responsabile del catabolismo delle LDL. Più di 1.700 mutazioni del gene *LDLR* (localizzato sul cromosoma 19) sono state identificate, delle quali circa il 79% si associa al fenotipo "ipercolesterolemia" (20). Mutazioni nei geni codificanti l'Apolipoproteina B (gene *APOB*) e la proteina

convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (gene *PCSK9*) sono presenti rispettivamente nel ~5% e nel ~1% dei casi di FH. Mutazioni del gene codificante la proteina adattatrice del recettore LDL (gene *LDLRAP1*) sono responsabili della rara forma di FH recessiva (5, 21). Tuttavia il 5-30% dei casi di FH può derivare da mutazioni in altri geni ancora non identificati ovvero avere una causa poligenica nettamente distinta da quella a trasmissione monogenica dominante (22-24).

Tutti i difetti monogenici si traducono in una ridotta efficienza di cattura e rimozione delle LDL plasmatiche da parte degli epatociti ed in un incremento dei livelli del

colesterolo totale e di LDL-C nel sangue. Se viene ereditata una mutazione in un gene da uno dei genitori si ha la FH eterozigote (HeFH); se viene ereditata una mutazione da entrambi i genitori si realizza la condizione di FH omozigote (HoFH). Molti individui considerati omozigoti sono portatori di due diverse mutazioni nel gene *LDLR* (essi sono definiti eterozigoti composti), ovvero sono portatori di una mutazione nel gene *LDLR* ed un'altra mutazione in un altro dei geni candidati *APOB* o *PCSK9* (essi sono definiti doppi eterozigoti) (11).

Malattia aterosclerotica prematura

Nella FH, la ridotta rimozione di LDL-C dal plasma mediata dal recettore delle LDL, determina un incremento nel torrente circolatorio del numero di particelle LDL che penetrano e quindi si accumulano nella parete arteriosa ove vengono ossidate ed innescano una risposta infiammatoria che è responsabile della lesione endoteliale e della formazione della placca aterosclerotica (25, 26). Ulteriori alterazioni del profilo lipidico plasmatico nella FH possono essere rappresentate da aumentati livelli di lipoproteina(a) (Lp(a)) o di "remnants" (residui) di lipoproteine ricche in trigliceridi, così come da ridotti livelli di lipoproteine ad alta densità (HDL) disfunzionali, creando un quadro complessivo che accelera lo sviluppo dell'aterosclerosi (27, 28).

Sia studi *in vivo* (Bougalusa Heart Study) sia studi post-mortem (Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth) (PDAY) hanno rivelato una relazione stretta, continua e graduale tra i livelli plasmatici di "non-HDL colesterolo" (cioè colesterolo totale meno HDL-C, comprendente le lipoproteine aterogene contenenti apoB) e la malattia aterosclerotica (29, 30). Di fatto, ogni incremento dei livelli di "non HDL-C" pari a 0,25 mmol/L (10 mg/

dL) si associa ad un incremento del "carico" di malattia aterosclerotica equivalente ad un anno di invecchiamento. Anche se studi sistematici post-mortem non sono stati eseguiti su bambini ed adolescenti con FH, osservazioni condotte su soggetti non FH suggeriscono che i valori elevati di LDL-C presenti fin dall'infanzia e adolescenza nei soggetti FH siano associati a future malattie cardiovascolari. Vi sono evidenze che elevati livelli di marcatori di infiammazione vascolare e di disfunzione endoteliale sono presenti nei bambini FH, a confermare l'esistenza di lesioni aterosclerotiche precoci (31).

Un aumento dello spessore medio-intimale carotideo (cIMT) ed il riscontro di calcificazioni delle coronarie con tomografia computerizzata, (CT) sono stati confermati come marcatori di aterogenesi precoce (31). Una revisione sistematica dei dati pubblicati mostra che il cIMT è più elevato in pazienti con diagnosi fenotipica di HeFH (a partire dall'età di 10 anni) rispetto ai controlli normolipidemicici, e che questa differenza è direttamente correlata ai livelli di LDL-C (32). La differenza nel valore medio di cIMT tra bambini con HeFH rispetto ai fratelli non FH, può essere già significativa all'età di 7 anni (*Figura 3*) (33). Simili risultati sono stati osservati riguardo al valore medio di IMT delle arterie femorali (34). Calcificazioni coronariche sono presenti nel ~25% di individui con diagnosi fenotipica di HeFH di età compresa fra 11 e 23 anni, e specialmente nell'aorta nella maggior parte di adolescenti con HoFH, benchè il "calcium score" coronarico ed aortico siano raramente positivi in soggetti pre-adolescenti con HoFH (11, 35-37). Al contrario, calcificazioni coronariche sono a stento riscontrabili nelle lesioni aterosclerotiche presenti in adolescenti della popolazione generale (38). Inoltre i bambini FH portatori di mu-

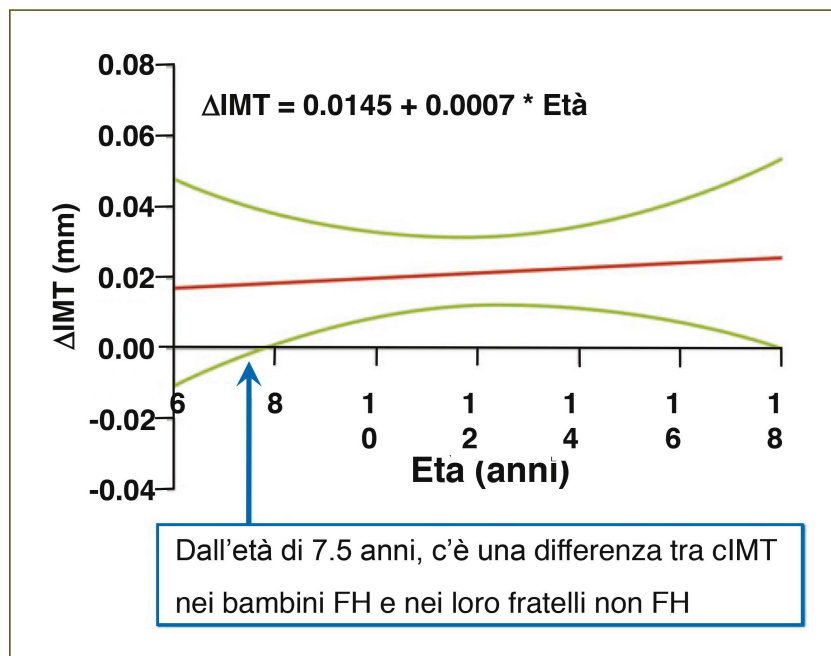


Figura 3 - L'ispessimento medio-intimale carotideo è un marcatore di aterosclerosi prematura nei bambini con FH. Un aumento dell'ispessimento medio-intimale carotideo è già evidente a 7 anni nei bambini con FH (Kusters et al. (33)).

tazioni del gene *LDLR* del tipo recettore negativo (cioè mutazioni che aboliscono la funzione del recettore) hanno più alti livelli plasmatici di LDL-C, un'aterosclerosi più avanzata e cIMT più elevato rispetto ai bambini portatori di mutazioni del tipo recettore difettivo (cioè mutazioni che riducono ma non aboliscono la funzione del recettore LDL) (34, 39).

Diagnosi

La diagnosi fenotipica di FH in età pediatrica è basata sul riscontro di livelli di LDL-C consistenti con la FH in aggiunta alla storia familiare positiva per CHD prematura e/o un elevato livello di colesterolo totale in un genitore e/o la presenza di una mutazione genica causativa di FH (*Tabella 2*) (11, 21). L'infanzia è il periodo ottimale per discriminare soggetti FH da soggetti non FH sulla base dei livelli di LDL-C, in quanto minimi sono gli effetti attribuibili alla dieta o influenze ormonali. Dopo un intervento sulla dieta, qualsiasi bambino

con un livello di LDL-C ≥ 5 mmol/L (190 mg/dL) ha un'elevata probabilità di avere una forma di FH su base genetica. Se sus-

Tabella 2 - Diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare (FH) nei bambini ed adolescenti.

- Una storia Familiare di CHD prematura in aggiunta a elevati livelli (High) di LDL-C rappresentano i due criteri chiave per lo screening selettivo (Family + High LDL-C = FH).
- Il dosaggio del colesterolo dovrebbe essere usato per fare la diagnosi fenotipica.
- Un livello di LDL-C ≥ 5 mmol/L (190 mg/dL) riscontrato in due successive determinazioni, dopo tre mesi di dieta, indicano un' elevata probabilità di FH.
- Una storia di CHD prematura in un familiare di primo/secondo grado e/o il colesterolo elevato in un genitore, in combinazione con un livello di LDL-C ≥ 4 mmol/L (160 mg/dL) indica con alta probabilità la presenza di FH. Se il genitore ha una diagnosi genetica, un livello di LDL-C $\geq 3,5$ mmol/L (130 mg/dL) suggerisce la presenza di FH in un bambino.
- Le cause di ipercolesterolemia secondaria devono essere escluse.
- Il test sul DNA stabilisce la diagnosi. Se una mutazione patogenetica del LDLR è identificata in un familiare di primo grado, è consigliato eseguire il test nei bambini.
- Se un genitore muore per CHD, un bambino anche con ipercolesterolemia moderata dovrebbe sottoporsi al test genetico per la FH e la determinazione dei livelli plasmatici di Lp(a).

siste una storia familiare positiva di CHD prematura in un membro della famiglia e/o livelli elevati di colesterolo plasmatico in un genitore, la presenza di un livello di LDL-C ≥ 4 mmol/L (160 mg/dL) in un bambino è indicativo di alta probabilità di una forma di FH su base genetica.

L'identificazione di una mutazione patogenetica, solitamente nel gene *LDLR*, rappresenta il "gold standard" per la diagnosi di FH (6, 21, 40-43). Un bambino con un genitore con FH geneticamente definita, ha il 50% di probabilità di avere ereditato la FH, riaffermando l'importanza di costruire un albero genealogico della famiglia con lo scopo di sottoporre a screening gli altri membri della famiglia. In generale ci si aspetta una marcata differenza nei livelli di LDL-C tra i bambini con e senza FH geneticamente definita. In uno studio molto ampio si è riscontrato che il 95% dei bambini che presentavano un fenotipo compatibile con la diagnosi clinica di FH e con una trasmissione autosomica dominante dell'ipercolesterolemia, presentavano una mutazione patogenetica (24). Se un genitore ha una diagnosi genetica di FH ed il figlio/figlia ha un livello di LDL-C $\geq 3,5$ mmol/L (130 mg/dL), è verosimile che essi abbiano ereditato la mutazione (40).

L'applicabilità degli strumenti diagnostici attualmente disponibili è variabile. Mentre i criteri proposti dal Dutch Lipid Clinic Network non sono validi per i bambini (41), i criteri del Simon Broome contemplano specifiche "soglie" (cut off levels) per i livelli di LDL-C in bambini ed adolescenti. Il livello soglia di LDL-C è 4 mmol/L (160 mg/dL) nei bambini con FH di 10 anni di età (24, 44). Un livello soglia inferiore, quale 3,5 mmol/L (130 mg/dL) può essere usato quando i bambini sono esaminati nel contesto di uno "screening" familiare a cascata (40, 45). È opportuno misurare il livello di LDL-C almeno due

volte a distanza di 3 mesi per confermare la diagnosi di FH (5, 6). Un livello di LDL-C ≥ 13 mmol/L (500 mg/dL) è suggestivo di una diagnosi fenotipica di HoFH; tuttavia livelli inferiori di LDL-C possono riscontrarsi nella FH omozigote in ragione della eterogeneità clinica e genetica di questa condizione (2, 11).

L'accuratezza diagnostica può essere inficiata dalla presenza di geni multipli che hanno un piccolo effetto positivo sui livelli di LDL-C, (innalzando i livelli soglia di LDL-C fino a quelli tipicamente riscontrati nella FH), o dalla presenza di geni "compensatori" che riducono i livelli di LDL-C a valori inferiori rispetto a quelli attesi nella FH (46-48). Nell'intervallo di concentrazioni di LDL-C compreso fra 8 e 13 mmol/L (300-500 mg/dL) vi è sovrapposizione fra HeFH ed HoFH (2, 11). Nella valutazione del paziente devono essere escluse cause secondarie che determinano aumento dei livelli di LDL-C dovuto ad ipotiroidismo, sindrome nefrosica, ostruzione biliare, obesità, anoressia nervosa, trattamenti farmacologici, (es. isotretinoidi) (42, 44-49). Meritano considerazione anche patologie rare come la sitosterolemia, particolarmente se sono presenti xantomi, o la malattia da accumulo di esteri del colesterolo, particolarmente se è presente epatomegalia ed aumento dei livelli plasmatici di transaminasi (41). Risultati recenti indicano che la marcata ipercolesterolemia presente nella sitosterolemia può essere transiente e dieta dipendente (50).

Indagine genetica nelle famiglie

La procedura più corretta è quella di sottoporre a test genetico il genitore di un bambino con sospetta FH o, in sua assenza, un parente di secondo grado con diagnosi fenotipica di FH (39, 42, 51, 52). Se si riscontra la presenza di una mutazione,

il test genetico e la consulenza genetica devono essere proposti a tutti i membri della famiglia, possibilmente nel quadro di un intervento centralizzato svolto in collaborazione con un servizio di genetica medica (39, 53). Per favorire l'accettabilità del test genetico nei bambini si suggerisce di utilizzare DNA ottenuto con tamponi buccali (39). Le sequele psicologiche del test genetico devono essere prese in considerazione, fornendo una consulenza pre-test, essenziale per ottenere il consenso alla procedura di raccolta del campione, tenendo in considerazione il livello di comprensione del bambino ed il livello culturale dei genitori (51, 52). Nel caso in cui in un bambino si sospetti la FH, in assenza dei genitori o di un parente di secondo grado, ovvero i genitori non diano l'assenso a sottoporsi al test, è consigliabile, dopo averne ottenuto il consenso, sottoporre il bambino al test genetico e al dosaggio della Lipoproteina(a), particolarmente nel caso che un genitore sia deceduto per CHD o il bambino abbia anche solo una ipercolesterolemia moderata.

Diagnostica di Laboratorio

I laboratori che svolgono test genetici devono essere accreditati da agenzie locali, nazionali o eventualmente internazionali. Procedure standardizzate e validate dovrebbero essere seguite per la classificazione delle varianti genomiche, distinguendo quelle sicuramente patogenetiche (mutazioni) da quelle chiaramente non patogenetiche (varianti benigne o neutrale) o con effetto non determinato (varianti a significato incerto) (5%-8% della varianti riportate in letteratura). Questa classificazione si basa su verifiche in "silico" (attraverso l'impiego di specifici algoritmi) e su una ricerca della letteratura ed analisi delle banche-dati disponibili (6, 39). La mancata identificazione di una

mutazione non esclude la diagnosi di FH. Infatti una ragione di ciò potrebbe essere un'insufficiente sensibilità e specificità del metodo di analisi impiegato; inoltre alcuni pazienti pediatrici con diagnosi fenotipica non hanno mutazioni causative di FH. La maggior parte dei laboratori che svolgono la diagnosi genetica impiegano diversi metodi di identificazione delle varianti genomiche, che comprendono il sequenziamento completo esone per esone dei geni candidati secondo Sanger, e in aggiunta, la Multiplex Ligation Probe Amplification (un metodo che consente l'identificazione di large delezioni e duplicazioni); nuove opzioni sono rappresentate da sequenziamento mirato o sequenziamento completo dell'intero esoma (21, 22). Tutti i risultati ottenuti con chips o kit commerciali, che rivelano la presenza di una variante genetica, dovrebbero essere confermati attraverso un'altra procedura validata. La sequenza dell'esoma ottenuta con sequenziamento di prossima generazione (Next Generation Sequencing) è una nuova opzione che permette anche l'identificazioni di large delezioni ed inserzioni (21, 22, 48).

Screening

Lo screening per la FH soddisfa le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) (54) in quanto:

- 1) l'infanzia rappresenta una fase latente della malattia;
- 2) esiste un test semplice per la diagnosi di FH accettabile per l'intera popolazione;
- 3) è disponibile un trattamento efficace per la malattia;
- 4) la ricerca dei casi fa parte della pratica medica routinaria.

La *Tabella 3* riassume gli elementi chiave di potenziali strategie di screening. Ulteriori studi sono necessari per stabilire a

quale età sia opportuno instaurare la terapia e quale sia la sicurezza del trattamento su lungo periodo (55).

Nelle famiglie nelle quali sia stata riscontrata una mutazione del gene *LDLR*, il test genetico rappresenta il metodo più affidabile ed efficiente per identificare i membri affetti della famiglia compresi i bambini e gli adolescenti. In linea teorica il test genetico esteso ai membri di primo grado della famiglia ha una sensibilità e specificità del 100%, mentre nel caso della diagnosi clinica la sensibilità e specificità sono intorno al 70%-85% (44). In Olanda più di 28.000 individui con FH sono stati identificati, 23.000 dei quali attraverso lo screening a cascata, e sono risultati portatori di un numero di mutazioni >500 (56, 57). Ma anche con questa strategia ~ il 30% dei 33.000 casi stimati esservi in Olanda, non è stato identificato (5) per la mancanza di un caso indice. Il programma di screening attivato in Norvegia ha portato all'identificazione di >5.600 individui, su un numero stimato di 15.000-20.000 casi di FH, con il riscontro di 140 differenti mutazioni. Restrizioni di natura legale impongono che, per attivare lo screening genetico, i soggetti affetti contattino gli altri membri della famiglia

direttamente, un'operazione che riduce la possibilità di identificare nuovi casi FH. La diagnosi clinica di FH nell'ambito della medicina generale ha una sensibilità del 46% ed una specificità dell'88% (58). Nel Regno Unito, lo screening a cascata delle famiglie è una procedura raccomandata, cominciando dai soggetti adulti per poi estenderla ai bambini a partire dai 10 anni di età nell'ambito delle famiglie con una diagnosi definita di FH. Questo programma di screening è stato avviato anche nel Galles, in Scozia e nell'Irlanda del Nord (59).

In Europa solo la Slovenia ha realizzato uno screening universale di bambini per l'ipercolesterolemia, a partire da 5 anni di età (60). In USA uno screening generalizzato ad un'età compresa fra 9-11 anni è stato raccomandato, in larga parte in ragione del fatto che lo screening selettivo basato sulla storia familiare non si è dimostrato efficace nella identificazione dei bambini con livelli LDL-C compresi nell'intervallo tipico della FH (61, 62). Lo screening può essere attuato in occasione di visite di routine (per esempio in coincidenza con le vaccinazioni) (44); lo screening a cascata dei familiari di primo grado può fare seguito al riscontro di un bambino che presenti elevati livelli di LDL-C.

Tuttavia diversi fattori connessi allo screening generalizzato quali l'accettabilità, la fattibilità, la specificità ed i rapporto costi-benefici devono ancora essere valutati (63).

Altri fattori di rischio

Data l'associazione indipendente fra diabete di tipo 2, ipertensione, fumo (incluendo anche il fumo passivo) ed obesità con lo sviluppo dell'aterosclerosi (38), un paziente FH che presenta un fattore addizionale è un soggetto a maggiore rischio cardiovascolare di un paziente con la sola

Tabella 3 - Screening per l'ipercolesterolemia Familiare (FH) nei bambini e negli adolescenti.

- Se il test sul DNA è disponibile, lo screening a cascata delle famiglie è raccomandato, usando sia strategie fenotipiche che genetiche. Se il test sul DNA non è disponibile, dovrebbe essere adottata una strategia fenotipica basata sui livelli di LDL-C specifici per età, sesso e popolazione di appartenenza.
- Bambini con il sospetto di HeFH dovrebbero essere screenati dall'età di 5 anni; lo screening per la HoFH dovrebbe essere eseguito al primo sospetto clinico (entrambi i genitori affetti o la presenza di xantomi) ed il più presto possibile.
- L'età dello screening nell'infanzia dovrebbe essere la stessa per maschi e femmine.
- Anche uno screening universale nell'infanzia può essere preso in considerazione.

FH, come confermato dallo studio della storia della malattia in coorti di pazienti FH (64, 65). Un valore prognostico importante assume anche il dosaggio dei livelli plasmatici di lipoproteina (a), poiché livelli di Lp(a) >50 mg/dL (>80° percentile) aumentano di 1,5 volte il rischio di CHD prematura (6, 40, 66).

Nell'infanzia la FH può coesistere con altre condizioni che accelerano l'ateroscle-

rosi come il diabete di tipo 1, le malattie croniche del rene, le malattie del connettivo e la infezione da HIV (67).

Gestione dei pazienti

Un trattamento iniziato precocemente può ridurre l'impatto negativo di elevati livelli di LDL-C (Figura 4), migliorare la funzione endoteliale e rallentare in modo

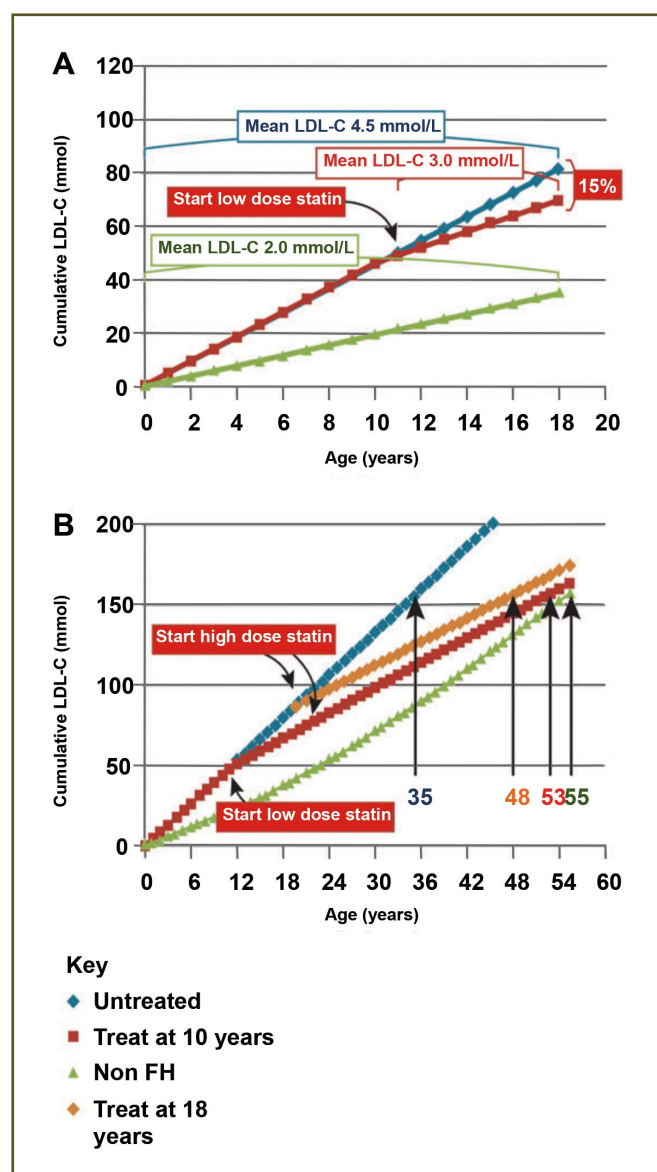


Figura 4 - Impatto del trattamento con statine sul "carico cumulativo" di colesterolo ("cholesterol burden") nella FH. Un inizio precoce del trattamento con statine riduce il "carico cumulativo" del colesterolo LDL nei soggetti con FH. (Riprodotta per gentile concessione di Vuorio et al. (70)). (A): il "carico cumulativo" del colesterolo LDL all'età di 18 anni è il 15% inferiore nei soggetti FH trattati con una bassa dose di statine a partire dall'età di 10 anni (70 mmol), rispetto a soggetti con FH non trattati (80 mmol). (B): il "carico cumulativo" di colesterolo LDL di un soggetto di 55 anni non affetto da FH è di 160 mmol. In un soggetto con FH non trattato questo valore (160 mmol) è raggiunto all'età di 35 anni, ma è ritardato (a 48 anni) nei pazienti con FH trattati a partire dai 18 anni di età ed ulteriormente ritardato (a 53 anni) nei pazienti FH trattati a partire dai 10 anni di età.

*Per il calcolo del "carico cumulativo" del colesterolo LDL i seguenti livelli plasmatici medi di colesterolo LDL sono stati usati: per i soggetti non affetti da FH: 2 mmol/L (età: 0 e 15 anni), 2,5 mmol/L (età: 15-24 anni), 3,0 mmol/L (età: 25-34 anni), 3,5 mmol/L (età: 35-44 anni) e 3,5 mmol/L (età: 45-54 anni). Per i soggetti con FH non trattati il livello medio di colesterolo LDL è stato considerato di 4,5 mmol/L; per i soggetti FH trattati durante l'intervallo di età fra 10 e 18 anni il livello medio è stato considerato 3 mmol/L; il corrispondente valore per i soggetti FH trattati a partire dai 18 anni è stato considerato 2,5 mmol/L. FH, Ipercolesterolemia Familiare; LDL-C (LDL-colesterolo).

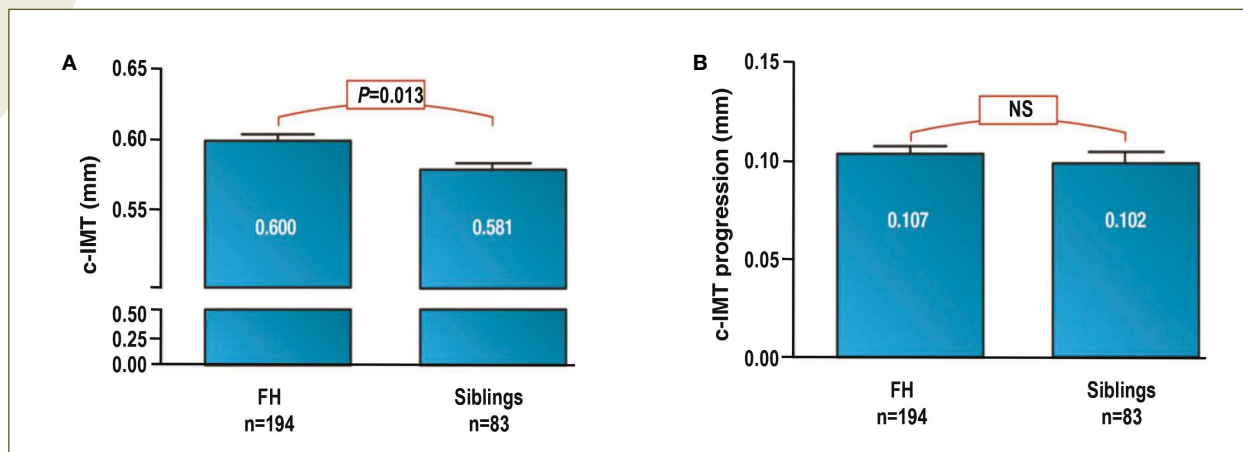


Figura 5 - L'ispessimento medio-intimale carotideo è un marcatore di aterosclerosi prematura nei bambini con FH.

A - Dopo 10 anni di trattamento con statine, mentre l'ispessimento medio-intimale carotideo è maggiore nei bambini FH rispetto ai loro fratelli/sorelle (siblings) non affetti.

B - Non vi è una significativa differenza tra i due gruppi nella progressione dell'ispessimento medio-intimale durante questo periodo di tempo (Kusters et al. (98)). I valori indicati in (A) e (B) sono espressi come media \pm SEM e sono aggiustati per età, sesso, pressione arteriosa, indice di massa corporea, fumo e relazioni familiari. cIMT, ispessimento medio-intimale carotideo; FH, Ipercolesterolemia Familiare; NS, non significativo.

sostanziale la progressione dell'aterosclerosi (Figura 5 A, B), e ridurre gli eventi coronarici (Figura 6) (17, 18, 68-71), tutte condizioni che enfatizzano il razionale per ottenere benefici a lungo termine di un trattamento precoce piuttosto che tar-

divo nel corso della vita (70, 71). Inoltre, il follow-up a lungo termine degli studi di intervento con statine, anche se non specificatamente rivolto ai pazienti con FH, suggerisce un effetto "memoria", ossia migliori esiti in termini di malattia coro-

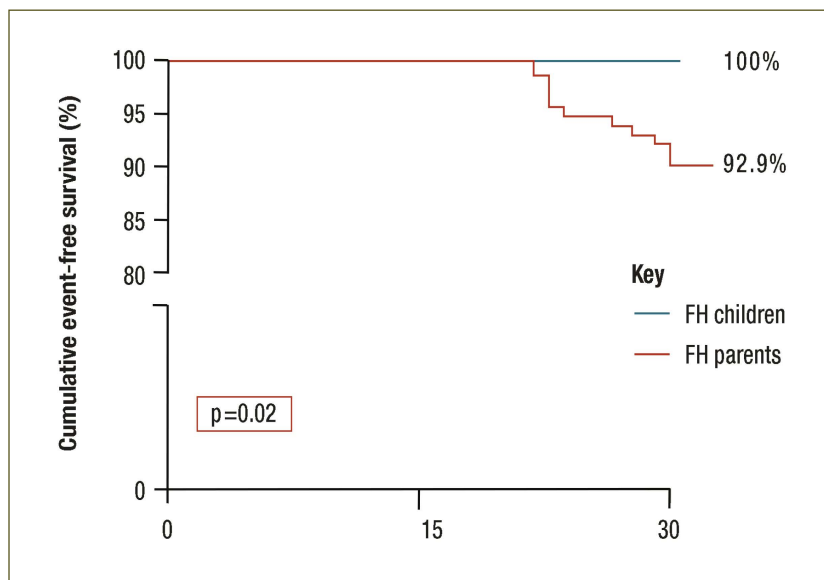


Figura 6 - La riduzione del "carico cumulativo" del colesterolo LDL associata ad un precoce inizio del trattamento con statine in bambini con FH si traduce in una riduzione degli eventi coronarici.

Curve di Kaplan-Meier di sopravvivenza libera di eventi in una coorte di 214 soggetti con FH trattati fin dall'infanzia a confronto con i loro genitori con FH trattati dall'età adulta (156 soggetti) (Braamskamp et al. (99)). FH, Ipercolesterolemia Familiare.

narica nei pazienti randomizzati fin dall'inizio ad avere un trattamento con statine (72, 73). La *tabella 4* riassume gli aspetti fondamentali della gestione della FH.

Dieta e controllo dei fattori di rischio

La dieta e gli stili di vita sono componente di base nella gestione dell'FH nei bambini. Nel considerare il contenuto di grassi nella dieta, si deve tenere presente che i maggiori fattori di incremento della colesterolemia sono gli acidi grassi saturi e gli acidi grassi trans con un contributo modesto del colesterolo della dieta (74, 75). Limitazioni di alimenti ad alto contenuto in grassi saturi rappresenta un fattore che limita in via secondaria l'apporto giornaliero consentito di colesterolo con la dieta; alimenti contenenti colesterolo senza acidi grassi saturi o trans possono essere consentiti (76).

La riduzione dell'introito di acidi grassi saturi non è associata ad alterazioni della crescita nel corso di un lungo periodo di follow-up (77). Pertanto, gli estensori di questo documento raccomandano una dieta prudente ipolipidica (<30% calorie in grassi totali, <7% di calorie derivato da grassi saturi, e 200 mg di colesterolo per giorno (67, 78), idealmente integrata con alimenti con contenuto calorico appropriato al fine di mantenere il peso corporeo ideale. L'apporto di frutta, verdura, cereali non raffinati, latte e derivati a ridotto contenuto in grassi, legumi, pesce, e carni magre dovrebbe essere incoraggiato. Le scelte dietetiche sono per loro natura molto diversificate; grande enfasi dovrebbe essere data a diete che siano culturalmente accettabili, simili alla dieta "mediterranea". Sono raccomandate due visite annuali per il controllo della crescita e del peso corporeo e delle tappe dello sviluppo psico-motorio. L'attività fisica dovrebbe essere incentivata, ed il fumo dovrebbe

Tabella 4 - Gestione clinica dell'ipercolesterolemia Familiare (FH) nei bambini e negli adolescenti.

- La precoce identificazione dei bambini con FH assicura che l'aderenza agli interventi sugli stili di vita sia adottata prima della pubertà.
- I bambini con FH dovrebbero essere trattati con una dieta ipolipidica al momento della diagnosi ed iniziare la terapia con statine tra gli 8-10 anni.
- Nella HoFH il trattamento farmacologico dovrebbe iniziare al momento della diagnosi.
- L'inizio precoce dei corretti stili di vita è essenziale per garantire un'aderenza su lungo periodo.
- Nei bambini con diagnosi di FH si dovrebbe misurare la concentrazione della lipoproteina(a) (Lp(a)) per una più accurata stratificazione del rischio cardiovascolare.
- Maschi e femmine dovrebbero iniziare il trattamento alla stessa età.
- Per i bambini di età compresa fra 8 e 10 anni, il livello di LDL-C dovrebbe essere ridotto del 50% rispetto al livello pre-trattamento.
- Per i bambini di età ≥ 10 anni, particolarmente se con altri fattori di rischio, inclusi elevati livelli di Lp(a), il livello "target" di LDL-C dovrebbe essere $< 3,5$ mmol/L (130 mg/dL).
- I benefici della riduzione dei livelli di LDL-C dovrebbero essere bilanciati contro gli effetti collaterali di un trattamento a lungo termine.
- L'aderenza al trattamento dovrebbe essere verificata se i bambini con HeFH non raggiungono i livelli "target" di LDL-C. I pazienti che non aderiscono al trattamento dovrebbero essere indirizzati ad un centro specializzato con competenze multidisciplinari.
- I bambini con HoFH dovrebbero essere indirizzati e seguiti in un centro specializzato.

essere fortemente scoraggiato. La precoce identificazione dei bambini FH garantisce che l'aderenza a stili di vita corretti sia instaurata prima della pubertà. Altri fattori rischio cardiovascolari, se presenti, devono essere monitorati e/o trattati se indicato.

Farmacoterapia della Ipercolesterolemia Familiare eterozigote

Le statine rappresentano la terapia di base della FH. Sinvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina e rosuvastatina, sono approvate in USA ed Europa per l'impiego nei bambini con FH. Negli USA, l'impiego di queste statine è

stato approvato in bambini di età superiore ai 10 anni, con l'eccezione della pravastatina che può essere usata a partire dagli 8 anni (6). In termini generali simili indicazioni di prescrizione sono adottate in Europa, ove però la rosuvastatina è stata approvata a partire dai 6 anni di età. L'atorvastatina è approvata in Australia a partire dai 6 anni di età. Il trattamento può essere iniziato più precocemente nei casi particolarmente gravi (79). L'efficacia e la sicurezza di queste statine nel breve termine, usate anche nel corso della pubertà, sono state confermate (15, 68, 80).

Il trattamento dovrebbe iniziare con la dose più bassa raccomandata e in seguito la dose dovrebbe essere titolata in accordo con la riduzione dei livelli di LDL-C e la tollerabilità. Evidenze per un "target" assoluto di LDL-C nei bambini con FH non sono disponibili. Gli esperti raccomandano un target di LDL-C <3,5 mmol/L (130 mg/dL) dall'età di 10 anni, o idealmente una riduzione del 50% rispetto ai valori pre-trattamento nei bambini di 8-10 anni, particolarmente quelli con situazioni ad alto rischio o con altri maggiori fattori di rischio (6, 11, 42, 43, 67).

Tabella 5 - Monitoraggio del trattamento nei bambini ed adolescenti con Ipercolesterolemia Familiare (FH).

- Le aminotransferasi epatiche, la creatin-chinasi (CK) e i livelli di creatinina dovrebbero essere misurati prima dell'inizio del trattamento.
- Dopo l'inizio del trattamento, i lipidi plasmatici, peso, altezza, sviluppo psichico e sessuale, e le aminotransferasi epatiche dovrebbero essere monitorati.
- Le aminotransferasi epatiche dovrebbero essere monitorate almeno ogni 3 mesi, se vi è una storia di malattia epatica, o più frequentemente, se i livelli superano di più di tre volte i limiti superiori della norma; il dosaggio della bilirubina può fornire indicazioni sulla compromissione epatica.
- I livelli di CK dovrebbero essere misurati se sono riportati sintomi muscolari.
- La glicemia a digiuno o il livello di emoglobina glicata dovrebbero essere misurati ogni 6 mesi nei bambini in trattamento con alte dosi di statine che sono obesi o hanno ridotta tolleranza al glucosio.

Nei pazienti con malattie croniche del rene, è raccomandato l'impiego di una statina che non sia eliminata per via renale, come la atorvastatina o la sinvastatina. I pediatri devono essere consapevoli delle potenziali interazioni farmacologiche legate all'impiego delle statine, in particolare per farmaci metabolizzati dal citocromo P450(CYP)3A4 nel caso di sinvastatina e atorvastatina, e con farmaci metabolizzati dal sistema CYP2C9 nel caso di rosuvastatina e fluvastatina. La pravastatina, benchè a debole effetto ipocolesterolemizzante, non interferisce con gli enzimi del sistema CYP e pertanto rappresenta un farmaco sicuro per iniziare il trattamento nei bambini.

L'aggiunta di ezetimibe o di resine che legano gli acidi biliari può essere necessaria per il raggiungimento dei livelli target di LDL-C (42, 43, 81, 82). L'ezetimibe, approvato per l'uso a partire dall'età di 10 anni in Usa ed in Europa, è un farmaco ben tollerato con minimi effetti collaterali. I farmaci che legano gli acidi biliari inducono disturbi intestinali; il colesvelam è, fra questi composti, quello maggiormente tollerato ed è stato approvato per l'uso dall'età di 10 anni in USA ma non in Europa (83). Poiché questi farmaci possono influenzare l'assorbimento di folati e di vitamine liposolubili, si rende necessaria una supplementazione appropriata ed un monitoraggio, particolarmente in caso di uso prolungato. La Niacina dovrebbe essere usata eccezionalmente per il trattamento della FH in pediatria a causa della ridotta tollerabilità ed i possibili effetti sulla tolleranza al glucosio, la comparsa di miopatie, iperuricemie e epatite. Per tutti i tipi di trattamento, i regimi di dosaggio devono seguire quelli valutati negli studi di intervento ed approvati dagli enti responsabili locali, con la possibile eccezione delle forme severe di FH o quando la FH è

complicata da fattori di rischio addizionali, nei quali una meditata valutazione clinica è necessaria per soppesare rischi e benefici di un trattamento farmacologico aggressivo (Tabella 5).

Integrazione della dieta con alimenti funzionali

Diversi studi controllati di intervento hanno dimostrato che alimenti contenenti steroli/stanoli vegetali (1,5-3 gr al giorno) riducono i livelli di LDL-C dal 9% al 19% nei bambini ed negli adolescenti con FH (di età compresa fra 4 e 15 anni) (84-85). In questi studi tuttavia non è stato osservato un miglioramento della funzione endoteliale, a dispetto di una riduzione dei livelli di LDL-C (86, 87). L'eventuale riduzione dei livelli di alcune vitamine liposolubili e carotenoidi può essere evitata con adeguata assunzione di verdura e frutta (84). Al momento, l'impiego di cibi con supplemento di steroli/stanoli vegetali non è consigliato in bambini di età inferiore ai 6 anni (84).

Altri nutrienti e supplementi dietetici, inclusi i cereali arricchiti di Psyllium, estratti di aglio, acidi grassi omega 3, olio di rapa, proteine di soia, sono stati studiati

su piccoli gruppi di bambini FH ed in bambini con ipercolesterolemia (88-96). Al momento non si possono dare valide raccomandazioni riguardo l'impiego di questi nutrienti nei bambini e negli adolescenti.

Monitoraggio della aderenza alla terapia

Trattamenti per l'intera durata della vita richiedono una stretta collaborazione fra i medici e le famiglie dei pazienti. Raccomandazioni per il monitoraggio della sicurezza e della tollerabilità dei farmaci ipolipemizzanti nei bambini con FH è simile a quella adotta per gli adulti (Tabella 6) (5, 6, 61). Una particolare attenzione va riservata ai pazienti che prendono alte dosi di statine o quelli predisposti a manifestare effetti avversi alle statine in quanto svolgono attività sportiva intensa o usano altri farmaci come i fibrati (specificatamente il gemfibrozil). Alle ragazze adolescenti dovrebbe essere suggerito di sospendere le statine in previsione di un'eventuale gravidanza (vedi oltre). Alle dosi raccomandate di statine la curva dose-risposta non è lineare. La gran parte della riduzione dei livelli di LDL-C si verifica alle dosi più basse; con i successivi raddoppiamenti della dose si

Tabella 6 - Indici di sicurezza di soggetti con FH che hanno iniziato il trattamento con pravastatina in giovane età (8-18 anni) e trattati per 10 anni in confronto a fratelli non affetti da FH.

	FH (n=194)	Siblings (n=83)	P-value
<i>Effetti su funzionalità epatica; no (%) di pazienti</i>			
↑ in AST >3 x ULN	1 (0,5)	1 (1,1)	0,26
↑ in ALT >3 x ULN	1 (0,5)	0	0,51
↑ in CK >10 x ULN	0	2 (2,1)	0,03
<i>Effetti sulla funzione renale</i>			
eGFR (mL/min/1.73 m ²), median (IQR)	127 (121-131)	125 (119-130)	0,05
Diabete, no. (%)	1 (0,5)	1 (1,2)	0,55
Proteina C-reat. (mg/dL), median (IQR)	0,9 (0,3-2,3)	1,2 (0,3-3,0)	0,27
Età al menarca (anni), media (95 % CI)	13,1 (12,2-13,4)	13,4 (12,8-14,1)	0,27
<i>Livello di scolarizzazione, no. (%)</i>			
Basso	31 (17,1)	13 (16,0)	0,96
Medio	71 (39,2)	33 (40,7)	
Elevato	79 (43,6)	35 (43,2)	

ottengono riduzioni incrementali del 6%-7% (97). Pertanto la necessità di intensificare il trattamento con dosi più elevate di statine dovrebbe essere bilanciata con i possibili effetti collaterali a lungo termine dovuti alla più prolungata esposizione al farmaco. Mentre maggiori dati su l'incidenza delle miopatie ed il rischio di diabete nei bambini trattati con statine per lungo periodo sono necessari, recenti studi di trattamento a lungo termine mostrano un eccellente profilo di sicurezza (Tabella 6) (98). Ancora più rilevante è il fatto che, all'età di 30 anni, la sopravvivenza libera da eventi di CHD è risultata essere il 100% nei bambini FH trattati precocemente rispetto al 93% dei rispettivi genitori con FH ($P=0,02$) (Figura 6) (99).

L'aderenza e la risposta alla terapia con statine dovrebbe essere accuratamente valutata in quei pazienti nei quali non si raggiunge il "target" di LDL-C, nonostante l'impiego di più farmaci. La mancata aderenza dei pazienti può essere gestita nel contesto di un'equipe multidisciplinare operante nella lipid clinic, con il possibile supporto di psicologi (100). Strategie di intervento che coinvolgono attivamente i pazienti FH risultano essere più efficaci rispetto ad interventi mirati ad aumentare la consapevolezza sulla terapia con statine. Lo stato di conoscenze del paziente riguardo ai problemi della sua salute devono essere considerati. Anche se rari nell'infanzia ed adolescenza, pazienti che sono intolleranti alla farmacoterapia (specificatamente alle statine) richiedono un particolare supporto e specifico follow-up (41, 100).

La determinazione dello spessore medio-intimale carotideo cIMT e la determinazione del calcio coronarico sono stati impiegati nell'ambito della ricerca per identificare precocemente segni di aterosclerosi pre-clinica e la relativa risposta

alle statine nella FH (33, 34, 98, 101, 102). Un trattamento a lungo termine con statine iniziato durante l'infanzia in pazienti con FH è stato associato con la normalizzazione della progressione età dipendente del valore di cIMT (Figure 5 A e B) (98).

In un trial recente, bambini con HeFH trattati con rusovastatina, a partire dai 6 anni, hanno mostrato un rallentamento della progressione del valore di cIMT dopo due anni, mentre in precedenti studi, bambini FH non trattati avevano mostrato una marcata progressione nel corso dello stesso periodo di tempo (18, 103). Vi sono tuttavia limitazioni nell'uso di questi marcatori "surrogati" per la stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti FH (5, 40) e per il monitoraggio del trattamento nel singolo paziente (104).

Così come vi sono incertezze riguardo il potenziale beneficio di determinazioni ripetute, indipendenti dalla riduzione dei livelli di LDL-C, riguardo agli esiti clinici. Di conseguenza l'impiego della valutazione del cIMT nel monitoraggio dei pazienti non è raccomandato fino a che non sia fornita solida evidenza della sua utilità. Ciò non toglie che a livello di ricerca l'uso dell'imaging vascolare, inclusa la valutazione dell'cIMT, possa fornire importanti informazioni. La determinazione del calcio coronarico non è raccomandata, poiché può essere negativa pur in presenza di lesioni aterosclerotiche, e comunque non diviene positiva se non nell'età adulta, senza trascurare il fatto che ripetute scansioni CT comportano un aumentato rischio di esposizione a radiazioni.

Pazienti pediatriche con una FH non complicata e ben controllata possono essere gestiti dai medici responsabili delle cure primarie (5, 6, 105).

Tuttavia i pazienti con livelli di LDL-C particolarmente elevati, che presentino multipli fattori di rischio cardiovascolare

o complicanze della terapia farmacologica, ovvero siano affetti da HoFH, dovrebbero essere gestiti da specialisti che includano pediatri con competenze cardiologiche e lipidologiche (6). Si raccomanda l'intervento di equipe multidisciplinari specializzate nel fornire consulenza alle famiglie ed ai singoli pazienti. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti ad una rivalutazione clinica annuale (6, 53).

Contraccezione e gravidanza

I rischi per la paziente ed il feto dovrebbero essere presi in considerazione almeno annualmente in tutte le donne ed adolescenti in età feconda. Contraccettivi a basso dosaggio di estrogeni, dispositivi intra uterini, e contraccettivi di barriera dovrebbero essere le misure contraccettive preferenzialmente consigliate in donne adulte con FH (106). I contraccettivi orali, specialmente quelli ad alto contenuto di estrogeni, possono determinare un consistente aumento dei livelli di trigliceridi e di LDL-C nella FH; pertanto uno stretto controllo del profilo lipidico nel corso dell'uso di questi contraccettivi è fortemente raccomandato. Ulteriori studi sono necessari per fornire dati affidabili sugli effetti a lungo termine dell'impiego di contraccettivi ormonali nella FH.

Una consulenza clinica è raccomandata a tutte le donne con FH che intendono iniziare una gravidanza (6, 106-108), specialmente quando entrambi i coniugi sono affetti da FH, in quanto in questo caso vi è il 25% di probabilità di avere un figlio con FH omozigote. L'uso di statine nelle pazienti FH, dovrebbe essere interrotto almeno 3 mesi prima dell'eventuale concepimento e sospeso durante l'intera gravidanza ed allattamento (106). Tuttavia donne con FH che rimangono gravide accidentalmente durante il trattamento con statine, dovrebbero essere rassicurate in quanto le pos-

sibili complicazioni per il feto sono molto ridotte (109, 110). Nella maggior parte dei casi il trattamento con statine può essere interrotto senza particolari ripercussioni in corso di gravidanza e nell'allattamento, specialmente quando il trattamento è iniziato precocemente nel corso delle vita.

Le resine sequestranti i sali biliari sono l'unico trattamento consigliato nel corso di gravidanza ed allattamento, nonostante la sua efficacia sia modesta ed induca problemi gastrointestinali (107); il colesevelam è il farmaco maggiormente tollerato. Nelle donne gravide con HoFH la LDL aferesi può essere mantenuta nel corso dell'intera gravidanza senza particolari problemi in termini di sicurezza ed efficacia (106, 107).

Considerato l'incremento dei livelli di LDL-C che si verifica in corso di gravidanza (111), la presenza di FH materna è stata associata con aterosclerosi nelle arterie spirali utero-placentari, all'ipercoagulabilità, eventi trombotici locali, infarti placentari, e più generale ad insufficienza placentare. Le evidenze disponibili tuttavia, non indicano che donne FH siano a maggior rischio di parto pre-termine o i loro figli presentino una maggior incidenza di malformazioni o ritardo nello sviluppo endouterino (112). Nonostante i neonati da madri con FH abbiano un profilo emocoagulativo alterato, indipendentemente dall'aver a loro volta la FH (113) ed i nati da madri ipercolesterolemiche abbiano un aumentato numero di strie lipidiche (fatty streaks) nell'aorta (114), poco si conosce delle conseguenze a lungo termine di queste alterazioni.

Pertanto è necessario disporre di un maggior numero di dati riguardo l'esito della gravidanza in donne con FH e gli effetti delle statine sulla fertilità e sul feto nel corso dei primi tre mesi di gravidanza (115, 116).

Ipercolesterolemia familiare omozigote

L'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) è stata oggetto di un recente documento di consenso della EAS (11). I livelli di LDL-C nei bambini con HoFH sono generalmente superiori a 13 mmol/L (500 mg/dL), anche se individui con livelli inferiori sono stati recentemente identificati attraverso l'uso sistematico diffuso di test genetici (2). La HoFH deve essere sospettata nel caso in cui entrambi i genitori del soggetto affetto presentino livelli di colesterolo compatibili con la diagnosi di FH eterozigote. Se i livelli di colesterolo nei genitori sono normali, si deve considerare la possibilità di una forma recessiva di FH dovuta a mutazioni del gene LDLRAP1, dopo l'esclusione della sitosterolemia (117). Gli xanthomi possono comparire fin dai primi mesi di vita e solitamente entro i primi 10 anni (questa è in genere la ragione per cui questi bambini arrivano all'attenzione del medico). Tuttavia l'assenza di xantomi o la loro comparsa tardiva non esclude la diagnosi di HoFH (118).

I bambini con sospetta HoFH dovrebbero essere indirizzati precocemente a centri specializzati data la natura aggressiva di questa condizione. I sintomi e segni precoci di interessamento cardiovascolare sono tipicamente correlati alla stenosi aortica ed al rigurgito dovuti al cospicuo accumulo di colesterolo nella regione sopra-valvolare aortica (118), così come alla stenosi dei segmenti prossimali delle coronarie, in contrasto al prevalente interessamento della parte distale delle coronarie che si osserva nei pazienti con HeFH (11). Angina pectoris, infarto del miocardio e morte sono stati osservati nella prima infanzia (49, 119-121), anche se i maggiori eventi cardio-vascolari si verificano solitamente durante l'adolescenza in relazione alla

severità della(e) mutazione(i) (118). Nel sospetto di HoFH si impone un'accurata valutazione dell'apparato cardiovascolare, che include l'angiografia coronarica CT per valutare la condizione dell'aorta e del sistema coronarico e la risonanza magnetica per definire la condizione dell'aorta. Il ricorso all'angiografia coronarica, essendo un'indagine invasiva, è da valutarsi caso per caso in relazione alla condizione clinica del paziente ed ai risultati delle altre indagini vascolari non invasive. La situazione aorto-coronarica deve essere monitorata accuratamente in funzione dell'età e della gravità clinica del paziente.

Una terapia molto aggressiva per ridurre la colesterolemia dovrebbe essere iniziata il più presto possibile per prevenire o ritardare lo sviluppo di CHD (11). Un trattamento con statine ed ezetimibe deve essere iniziato tempestivamente al momento della diagnosi. Se disponibile, la LDL aferesi dovrebbe essere iniziata appena tecnicamente possibile; questo può verificarsi, in centri specializzati, a partire dall'età di 2 anni (11). In studi retrospettivi entrambi gli approcci terapeutici si sono dimostrati efficaci nel ritardare gli eventi cardiovascolari e nell'aumentare la sopravvivenza (122, 123). Nonostante i rischi, il ricorso al trapianto di fegato è considerato un'alternativa terapeutica nei casi più difficili (11).

Due nuovi farmaci, la lomitapide (per via orale), un inibitore della proteina di trasferimento dei trigliceridi (MTP), e il mipomersen (per iniezione), per la terapia con oligo-nucleotidi anti mRNA, aventi entrambi come "bersaglio" la produzione epatica di lipoproteine contenenti apoB, sono stati approvati di recente in USA come farmaci aggiuntivi nella terapia della HoFH in pazienti con età ≥ 18 anni e ≥ 12 anni rispettivamente. L'impiego della lomitapide è stato approvato anche in Europa ed in Canada. Benchè non vi siano dati sui

bambini, è importante sottolineare che la lomitapide si è dimostrata efficace in pazienti adulti con HoFH in trattamento afe-retico (11, 124).

Con entrambi questi nuovi farmaci si è osservato un accumulo di lipidi nel fegato; altri eventi avversi includono intollerabilità gastro-intestinale con la lomitapide e reazioni cutanee nella sede di iniezione con il mipomersen. Alla luce di queste osservazioni, il trattamento a lungo termine con questi nuovi farmaci potrebbe avere limitazioni. Nel campo delle nuove terapie in corso di sviluppo, quella a base di anticorpi monoclonali contro PCSK9 (alicocumab, evolucumab e più di recente bococizumab) si sono mostrati promettenti, riducendo sia il livello di LDL-C che quello della Lp(a) (125), anche se i pazienti omozigoti per mutazioni nulle del Recettore LDL hanno mostrato una risposta insoddisfacente, come peraltro atteso sulla base dei meccanismi d'azione di questi farmaci (126). Studi di intervento in pazienti in età pediatrica con questi nuovi farmaci sono in via di svolgimento o già programmate.

Aspetti di economia sanitaria relativi ad identificazione e trattamento dell'ipercolesterolemia familiare

Nel caso dei pazienti adulti, i modelli di economia sanitaria mostrano che il trattamento della FH si traduce in un considerevole risparmio nella spesa per la salute. Rispetto ad uno screening universale, la determinazione del colesterolo nei pazienti nei quali è nota la mutazione causativa, insieme allo screening a cascata dei membri della famiglia, usando le informazioni derivate dall'analisi del DNA, è molto più efficace in termini di costi, poiché il 50% dei membri della famiglia eredita la mutazione (127). Inoltre, la terapia intensiva per ridurre i livelli del carico complessivo del colesterolo LDL nei pazienti FH si è rivelata avere

un rapporto costo/beneficio molto vantaggioso ("cost-effective") (128, 129). Studi condotti in Olanda (130), Spagna (131) e Regno Unito (132) suggeriscono che il costo per anno di vita guadagnato per il test di screening a cascata basata sull'analisi del DNA e la terapia intensiva con statine è intorno a 3.000-4.000 euro, un cifra che è comparabile con quella di altre strategie di screening, quale ad esempio la mammografia per il tumore della mammella. Le analisi sull'efficacia dello screening a cascata hanno dei limiti a causa delle diverse metodologie utilizzate e strategie di intervento, con molti studi svolti in paesi Europei e valutazioni limitate ai soli individui adulti (133). Alcuni esperti raccomandano lo screening universale (61, 134) particolarmente nei giovani, benchè i rapporti costo/efficacia non siano stati per ora analizzati (127). Laddove il test al DNA non è possibile, rimane da stabilire se lo screening basato solo sul profilo lipidico sia "cost-effective", anche se dati preliminari provenienti dal Regno Unito e dagli USA suggeriscono che ciò sia verosimile (135, 136).

Un'indagine recente, che ha esaminato le ricadute sanitarie, sociali ed economiche del trattamento della FH, ha stimato che una terapia intensiva con statine porterebbe a 101 morti per CHD in meno per ogni 1.000 pazienti FH trattati (in un'età compresa fra 30 e 85 anni), rispetto al non trattamento (137). Assumendo una popolazione di 500 milioni nella Unione Europea (con un numero stimato di pazienti FH compreso tra 1 e 2 milioni), approssimativamente 4.700 milioni di euro potrebbero essere risparmiati come risultato degli eventi CHD evitati, qualora tutti familiari dei casi indice fossero identificati e trattati in modo ottimale su un periodo di 55 anni, con un risparmio equivalente a 86 milioni di euro per anno. È evidente che valutazioni di economia sanitaria specifi-

che per ogni paese, che includano anche le stime dei benefici riguardanti i giovani pazienti FH, sono fattori determinanti per orientare cambiamenti di politica sanitaria e decisioni di spesa rivolte all'identificazione precoce e all'implementazione di programmi di trattamento della FH.

Evidenze da acquisire

Questo documento è interamente in sintonia con le attuali linee guida internazionali per la cura dei pazienti con FH (6, 134, 138, 139). Tuttavia queste linee guida riconoscono la necessità di nuove evidenze per colmare lacune di conoscenza che richiedono ulteriori studi (Tabella 7).

Queste lacune potranno essere colmate a seguito del riconoscimento del valore degli studi di randomizzazione mendeliana, come prova del beneficio di ridotti livelli di LDL-C presenti lungo l'intero arco della vita (es. per la presenza di varianti con perdita di funzione del gene PCSK9) in pazienti con FH (14), insieme a studi osservazionali sugli esiti del trattamento in bambini FH con familiari adulti con FH, così come in studi di lungo periodo di trattamento in coorti di pazienti FH.

Tabella 7 - Evidenze da acquisire.

- Valutazione del potenziale contributo di indagini di "imaging" invasive e non invasive per stabilire a livello clinico l'impatto della malattia aterosclerotica.
- Studi di intervento che mostrino una riduzione degli eventi coronarici come risultato della riduzione dei livelli di LDL-C, anche se questi studi non sono accettabili sul piano etico.
- Efficacia ed accettabilità di nuovi farmaci biologici nelle forme di FH refrattarie al trattamento.
- Sicurezza dei trattamenti degli attuali e futuri farmaci ipocolesterolemizzanti, inclusi gli effetti sulla fertilità.
- Analisi dei costi benefici dell'identificazione della FH nell'infanzia.
- Validità, efficacia in termini di costi ed accettabilità di uno screening universale e strategie di screening a cascata.
- Organizzazione degli interventi sanitari nella medicina di comunità ed in ambito specialistico.

Conclusioni

Ritornando al nostro caso...

All'età di 11 anni il ragazzino si è sottoposto a test genetico. Essendo risultato portatore di una mutazione nel promotore del gene LDR, egli ha iniziato il trattamento con modifiche degli stili di vita. La terapia con statine è iniziata all'età di 12 anni circa. Dopo circa 20 anni, egli ha raggiunto tutti gli obiettivi terapeutici attesi. Egli è ora più anziano di suo padre all'età della scomparsa di quest'ultimo e non ha evidenza del dolore toracico presentato dal padre all'età di 27 anni (3 anni prima della sua morte), che non fu attribuito ad angina pectoris, data la giovane età. Recentemente sua figlia di 5 anni è stata trovata portatrice della stessa mutazione nel promotore gene LDLR ed è al momento in trattamento con dieta appropriata. Entro 3 anni essa inizierà il trattamento con statine. Una precoce identificazione ed un trattamento ottimale fin dall'infanzia dovrebbe consentire decenni di vita in "buona salute" sia per il padre che per la figlia. Infine 33 familiari del paziente si sono sottoposti allo screening a cascata. Quattordici di essi sono risultati portatori della mutazione del gene LDLR. Essi sono ora in trattamento; due cugini del paziente sono stati sottoposti all'inserzione di uno stent coronarico. Questo scenario familiare illustra molto efficacemente il valore dello screening a cascata nella FH.

Al fine ottenere il massimo beneficio dai trattamenti esistenti, è fondamentale un'identificazione precoce della malattia nella prima infanzia per prevenire l'aterosclerosi al suo esordio. Lo screening per la FH nei bambini dovrebbe essere un intervento specifico per ogni paese, utilizzando tutte le strategie di screening disponibili, incluso lo screening opportunistico nel

contesto di una famiglia con storia clinica positiva, e lo screening a cascata basata su test genetico dove disponibile (Algoritmo illustrato nella *Figura 7*).

Lo screening universale potrebbe esser considerato dall'età di 10 anni nei paesi ove questo è fattibile, specialmente laddove sono presenti un effetto fondatore e una

frequenza di FH elevata come nel Quebec (Canada), Sud Africa e Libano. L'inizio della terapia con statine in giovane età è sicuro, almeno nel breve e medio periodo, e riduce in modo significativo gli eventi cardio-vascolari. Una migliore informazione ed educazione rivolta giovani pazienti FH, insieme a frequenti visite di control-

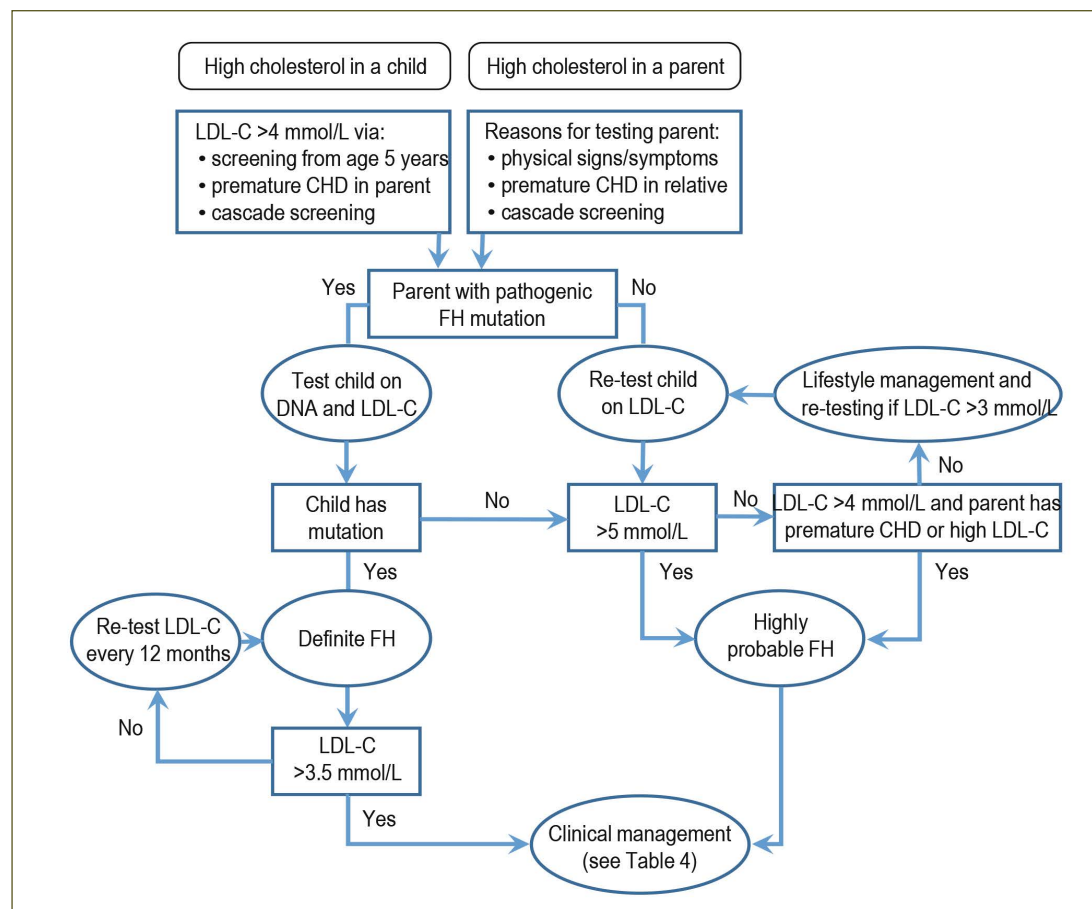


Figura 7 - Possibile strategia per la diagnosi di Ipercolesterolemia Familiare (FH) nei bambini e negli adolescenti. CHD, malattia coronarica; FH, Ipercolesterolemia Familiare. LDL-C, LDL-colesterolo. Definizioni: CHD prematura è definita come un evento coronarico prima dei 55 anni di età negli uomini e di 60 anni nelle donne. Ipercolesterolemia Familiare “definita” è quella in cui è documentata la presenza di una mutazione genica causativa. Familiare prossimo (“close relative”) è un familiare di primo o secondo grado. La diagnosi di FH “altamente probabile” si basa sulla presentazione clinica (fenotipo dell’ipercolesterolemia familiare) con livelli di LDL-C ≥ 5 mmol/L in un bambino, dopo intervento dietetico, o con livelli di LDL-C ≥ 4 mmol/L in un bambino con una storia positiva per CHD prematura in qualche familiare, ovvero con un genitore che presenta ipercolesterolemia. Lo screening “a cascata” (“cascade screening”), condotto partendo da un caso indice con FH, portatore di una mutazione genica causativa, può consentire di identificare un bambino FH con livelli di LDL-C $\geq 3,5$ mmol/L.

lo, sono fattori determinanti per garantire un'aderenza alla terapia a lungo termine.

Nonostante esistano ancora questioni aperte riguardo la sicurezza sul lungo periodo e l'efficacia in termini di costi (cost-effectiveness) del trattamento farmacologico a partire dalla prima infanzia, gli studi riguardanti la storia naturale della malattia confermano i benefici di avere livelli ridotti di LDL-C per tutto l'arco della vita (14). In effetti, recenti evidenze che hanno sottolineato la tempestività nell'inizio della terapia con statine nei bambini FH sulla progressione degli "indici" cardiovascolari surrogate, indicano che la riduzione dei livelli di LDL-C mediata dalle statine previene gli eventi cardio-vascolari precoci (18, 32, 33, 70, 97, 98). La crescente consapevolezza della FH sia a livello clinico individuale che di comunità, e l'identificazione ed il trattamento della FH sin dall'infanzia, sono fattori cruciali per consentire un guadagno di decenni di vita "in buona salute" nei bambini e negli adolescenti con questo disordine ereditario.

Appendice European Atherosclerosis Society Consensus Panel

Il gruppo di lavoro che ha elaborato questo documento di consenso comprendeva esperti internazionali riconosciuti per i loro contributi riguardanti scienze di base e la ricerca clinica sulla FH nei bambini, identificati attraverso la ricerca della letteratura. Tutti gli esperti hanno una consolidata esperienza nelle aree della diagnosi e trattamento della FH, nell'applicazione dei test genetici e dello screening della FH, e/o in aspetti di base riguardanti la fisiopatologia dell'aterosclerosi precoce nella FH. Nel gruppo di lavoro la distribuzione geografica degli esperti era rappresentativa dei paesi membri dell'European

Atherosclerosis Society. Ai lavori hanno anche partecipato funzionari della segreteria e membri del Comitato Esecutivo della Società.

Membri del Panel

Maurizio Averna, Catherine Boileau, Jan Borén, Eric Bruckert, Alberico L. Capatano, M. John Chapman, Marina Cuchel, Joep C. Defesche, Olivier S. Descamps, Samuel S. Gidding, Henry N. Ginsberg, Robert A. Hegele, G. Kees Hovingh, Steve E. Humphries, Petri T. Kovanen, Jan Albert Kuivenhoven, Luis Masana, Børge G. Nordestgaard, Leiv Ose, Päivi Pajukanta, Klaus G. Parhofer, Frederick J. Raal, Kausik K Ray, Raul D. Santos, Anton F. H. Stalenhoef, Elisabeth Steinhagen-Thiessen, Erik S. Stroes, Marja-Riitta Taskinen, Anne Tybjærg-Hansen, Gerald F. Watts, Albert Wiegman, and Olov Wiklund.

Writing committee

Albert Wiegman, Samuel S. Gidding, Gerald F. Watts, M. John Chapman, Henry N. Ginsberg, Marina Cuchel, and Leiv Ose.

Co-chairs

M. John Chapman, Henry N. Ginsberg and Albert Wiegman.

Strategia di ricerca e processo di consenso

In linea con la politica di elaborazione di documenti di consenso, pubblicati dai gruppi di lavoro dell'European Atherosclerosis Society, questo documento ha usato le esistenti valutazioni di evidenza per suggerire raccomandazioni sostenute da dati osservazionali. La ricerca delle fonti bibliografiche ha compreso Medline, Current Content, PubMed, Cochrane Database, e pubblicazioni rilevanti identifica-

bili con i seguenti termini: “FH, inherited hypercholesterolemia, LDL-C, LDL Receptor, apolipoprotein B, children, premature atherosclerosis, event-free survival, diagnosis, treatment, statin, ezetimibe and PCSK9 inhibitors”. Sono stati esaminati articoli pubblicati in lingua inglese dal 2000 al 2015 incluso.

Questo documento si è basato su discussioni tenute in due incontri del gruppo di lavoro dell'European Atherosclerosis Society, svoltisi a Londra e Lione, organizzati e presieduti da AW, MJC e HNG, dove i risultati della ricerca e le bozze del documento sono stati sottoposti a scrutinio critico; il documento è il risultato di un consenso emerso tra le opinioni dei vari esperti. AW, SSG, GFW, MJC, HNG, MC, e LO hanno scritto ognuno una bozza dei vari capitoli, e/o definite le linee generali della prima versione del documento. AW, SSG, e GFW si sono occupati della revisione della bozza. Come da accordi precedenti, le raccomandazioni non sono codificate per livello di evidenza né di peso della raccomandazione, poiché questo documento

di consenso è stato inteso principalmente per aumentare la consapevolezza della FH tra medici e per fornire una guida nella diagnosi e trattamento, piuttosto che una specifica linea-guida.

In questo contesto la seguente terminologia è stata seguita:

- “Dovrebbe essere”: sulla base di revisioni sistematiche/metanalisi e studi di intervento in giovani pazienti con FH.
- “Può essere” sulla base di osservazioni cliniche o dati osservazionali in giovani pazienti FH.
- “Non preso in considerazione” sulla base delle evidenze attualmente disponibili.

Tutti i membri del gruppo di lavoro hanno condiviso l'impostazione generale ed il disegno del documento, contribuito all'interpretazione dei dati disponibili, suggerito revisioni del documento e tutti hanno approvato il documento finale.

(Traduzione a cura del Prof. Sebastiano Calandra, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia)

RIASSUNTO

L'ipercolesterolemia familiare (Familial Hypercholesterolemia, FH) è una comune causa genetica di malattia coronarica prematura (Coronary Heart Disease, CHD). A livello globale, ogni minuto nasce un bambino con FH. Se identificati precocemente durante l'infanzia, individui con FH possono avere una normale aspettanza di vita.

Questo documento di consenso ha lo scopo di aumentare la consapevolezza della necessità di una identificazione precoce e di un trattamento tempestivo dei bambini FH. La diagnosi di FH si basa sui criteri fenotipici, quali elevati livelli di colesterolo LDL (LDL-C) nel quadro di una storia familiare di livelli elevati di LDL-C, la presenza di malattia coronarica prematura, e/o su una diagnosi genetica ovvero la presenza di un test genetico positivo. L'infanzia è il periodo ottimale per discriminare fra FH e non-FH attraverso lo “screening” dei livelli plasmatici di LDL-C. Livelli di LDL-C ≥ 5 mmol/L (190 mg/dL), ovvero ≥ 4 mmol/L (160 mg/dL) con storia familiare positiva per CHD prematura e/o un valore basale elevato di colesterolemia in un genitore, consentono la diagnosi fenotipica.

Se un genitore è portatore documentato del difetto genetico, i livelli di soglia di LDL-C per il bambino sono $\geq 3,5$ mmol/L (130 mg/dL). È raccomandato lo screening a cascata delle famiglie, attraverso l'utilizzo combinato di strategie diagnostiche fenotipiche e genetiche.

Nei bambini, i test diagnostici sono indicati a partire dall'età di 5 anni, o prima, nel sospetto di una condizione di FH omozigote. Uno stile di vita sano ed il trattamento con statine (a partire dall'età di 8-10 anni) rappresentano la base del trattamento della FH eterozigote. Il livello “target” di LDL-C è $< 3,5$ mmol/L (130 mg/dL) per un bambino di età > 10 anni, o idealmente una riduzione del 50% rispetto ai valori di

base per un bambino di 8-10 anni, particolarmente se ha livelli elevati di LDL-C e di lipoproteina(a), una storia familiare positiva per CHD prematura o altri fattori di rischio cardiovascolare, tenendo in debito conto i possibili effetti indesiderati di un trattamento farmacologico di lungo periodo.

L'identificazione precoce della FH ed una riduzione ottimale dei livelli di LDL-C sull'intero arco della vita riducono il "carico cumulativo" dei livelli di LDL-C e presentano benefici sia sul piano della salute individuale che sul piano socio-economico. Per orientare cambiamenti di politica sanitaria riguardanti la tempestiva identificazione e trattamento della FH, sono necessari ulteriori studi nei soggetti giovani. Una accresciuta consapevolezza della FH, un'identificazione precoce ed un trattamento ottimale sin dall'infanzia, sono fattori determinanti per aggiungere decenni di vita "in buona salute" nei bambini e negli adolescenti con FH.

Parole chiave: *Ipercolesterolemia Familiare, Bambini, Adolescenti, LDL-colesterolo, Diagnosi, Trattamento, Statine, Ezetimibe, Inibitori di PCSK9, Documento di consenso.*

Bibliografia

1. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
2. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36: 560-565.
3. Brown MS, Kovanen PT, Goldstein JL, Eckels R, et al. Prenatal diagnosis of homozygous familial FH in children and adolescents hypercholesterolaemia. Expression of a genetic receptor disease in utero. *Lancet* 1978; 1: 526-529.
4. Buja LM, Kovanen PT, Bilheimer DW. Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Pathol* 1979; 97: 327-357.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, et al. for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478-3490a.
6. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014;171: 309-325.
7. Do R, Stitzel NO, Won HH, Jørgensen AB, Duga S, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature* 2015; 518: 102-106.
8. Central Intelligence Agency. The World Factbook 2014. <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/fields/2054.html> (3 February 2015).
9. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1974; 49: 476-488.
10. Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Pediatric aspects of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5 (Suppl. 3): S30-S37.
11. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146-2157.
12. Dixon DB, Kornblum AP, Steffen LM, Zhou X, Steinberger J. Implementation of lipid screening guidelines in children by primary pediatric providers. *J Pediatr* 2014; 164: 572-576.
13. Navar-Boggan AM, Peterson ED, D'Agostino RB, Neely B, et al. Hyperlipidemia in early adulthood increases long-term risk of coronary heart disease. *Circulation* 2015; 131: 451-458.
14. Ference BA, Yoo W, Alesh I, Mahajan N, et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2631-2639.
15. Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, et al. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hyper-

- cholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1803-1810.
16. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994; 93: 50-55.
 17. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2117-2121.
 18. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331-337.
 19. Steinberg D. The rationale for initiating treatment of hypercholesterolemia in young adulthood. *Curr Atheroscler Rep* 2013; 15: 296.
 20. Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. *Ann Hum Genet* 2012; 76: 387-401.
 21. Humphries SE, Norbury G, Leigh S, Hadfield SG, Nair D. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 362-368.
 22. Motazacker MM, Pirruccello J, Huijgen R, Do R, et al. Advances in genetics show the need for extending screening strategies for autosomal dominant hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2012; 33: 1360-1366.
 23. Awan Z, Choi HY, Stitzel N, Ruel I, Bamimore MA, et al. APOE ϵ Leu167del mutation in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2013; 231: 218-222.
 24. van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM, Vissers MN, et al. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia: assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. *Circulation* 2011; 123: 1167-1173.
 25. van Wijk DF, Sjouke B, Figueroa A, Emami H, et al. Nonpharmacological lipoprotein apheresis reduces arterial inflammation in familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1418-1426.
 26. Stocker R, Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev* 2004; 84: 1381-1478.
 27. Widhalm K, Genser D. Increased lipoprotein (a) levels in children with familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1988; 2: 1262.
 28. Bellanger N, Orsoni A, Julia Z, Fournier N, et al. Atheroprotective reverse cholesterol transport pathway is defective in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1675-1681.
 29. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
 30. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, Zieske AW, et al. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med* 2005; 165: 883-890.
 31. Narverud I, Retterstøl K, Iversen PO, Halvorsen B, et al. Markers of atherosclerotic development in children with familial hypercholesterolemia: a literature review. *Atherosclerosis* 2014; 235: 299-309.
 32. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, Skoumas I, et al. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 214: 129-138.
 33. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 114: 307-310.
 34. Junyent M, Gilabert R, Zambon D, Pocovi M, et al. Femoral atherosclerosis in heterozygous familial hypercholesterolemia: influence of the genetic defect. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 580-586.
 35. Gidding SS, Bookstein LC, Chomka EV. Usefulness of electron beam tomography in adolescents and young adults with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 2580-2583.
 36. Hoeg JM, Feuerstein IM, Tucker EE. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1066-1074.
 37. Awan Z, Alrasadi K, Francis GA, Hegele RA, et al. Vascular calcifications in homozygote familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 777-785.
 38. McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) study. *Circulation* 2008; 117: 1216-1227.
 39. Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. Impact of genetic defects on

- atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 958-965.
40. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, Defesche JC, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia: data in more than 1000 children. *Circulation* 2003; 107: 1473-1478.
 41. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, et al. Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atherosclerosis* 2011; 12: (Suppl.) 221-263.
 42. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis* 2011; 218: 272-280.
 43. Martin AC, Coakley J, Forbes DA, Sullivan DR, Watts GF. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care. *J Paediatr Child Health* 2013; 49: E263-E272.
 44. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolaemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 599.
 45. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 791-803.
 46. Talmud PJ, Shah S, Whittall R, Futema M, et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. *Lancet* 2013; 381: 1293-1301.
 47. Huijgen R, Sjouke B, Vis K, de Randamie JS, et al. Genetic variation in APOB, PCSK9, and ANGPTL3 in carriers of pathogenic autosomal dominant hypercholesterolemic mutations with unexpected low LDL-C levels. *Hum Mutat* 2012; 33: 448-455.
 48. Futema M, Plagnol V, Whittall RA, Neil HA, Simon Broome Register Group, Humphries SE. Use of targeted exome sequencing as a diagnostic tool for familial hypercholesterolaemia. *J Med Genet* 2012; 49: 644-649.
 49. Macchiaiolo M, Gagliardi MG, Toscano A, Guccione P, Bartuli A. Homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 2012; 379: 1330.
 50. Hansel B, Carrié A, Brun-Druc N, Leclert G, Chantepie S, et al. Premature atherosclerosis is not systematic in phytosterolemic patients: severe hypercholesterolemia as a confounding factor in five subjects. *Atherosclerosis* 2014; 234: 162-168.
 51. Human Genetics Society of Australasia. Position statement: pre-symptomatic and predictive testing in children and young people. 2008. <http://www.hgsa.org.au/2009/12/pre-symptomatic-and-predictive-testing-in-children-and-youngpeople> (4 February 2015).
 52. European Society of Human Genetics. Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 720-721.
 53. National Institute for Health and Clinical Excellence and The National Collaborating Centre for Primary Care, NICE Clinical Guideline 71. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG071> (4 February 2015).
 54. Wilson JMG, Jungner G. Principles and Practice of Screening for Disease. Geneva: WHO; 1968.
 55. Kwiterovich PO, Gidding SS. Universal screening of cholesterol in children. *Clin Cardiol* 2012; 35: 662-664.
 56. Huijgen R, Kindt I, Fouchier SW, Defesche JC, et al. Functionality of sequence variants in the genes coding for the low-density lipoprotein receptor and apolipoprotein B in individuals with inherited hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 2010; 31: 752-760.
 57. STOEHL. 2013. <http://leefh.nl/upload/stoeh-jaarverslag-2013/> (6 November 2011).
 58. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade genetic screening. *Community Genet* 2008; 11: 26-35.
 59. Datta BN, McDowell IF, Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolaemia. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21: 366-371.
 60. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, et al. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012; 97: 272-276.
 61. National Health, Lung, and Blood Institute. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents. <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/>

- guidelines/current/cardiovascular-health-pediatric-guidelines/index.htm (29 October 2014).
62. Ritchie SK, Murphy EC, Ice C, Cottrell LA, et al. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: the cardiac project. *Pediatrics* 2010; 126: 260-265.
 63. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Lipid Disorders in Children. U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); July 2007.
 64. Besseling J, Kindt I, Hof M, Kastelein JJ, et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis* 2014; 233: 219-223.
 65. Alonso R, Mata N, Castillo S, Fuentes F, et al. Spanish Familial Hypercholesterolaemia Group. Cardiovascular disease in familial hypercholesterolaemia: influence of low-density lipoprotein receptor mutation type and classic risk factors. *Atherosclerosis* 2008; 200: 315-321.
 66. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844-2853.
 67. Kavey R-EW, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, et al. Endorsed by the American Academy of Pediatrics. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: A Scientific Statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart disease; and the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research. *Circulation* 2006; 114: 2710-2738.
 68. Robinson JG, Goldberg AC. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5 (Suppl. 3): S18-S29.
 69. Watts GF, Juniper A, van Bockxmeer F, Ademi Z, et al. Familial hypercholesterolaemia: a review with emphasis on evidence for treatment, new models of care and health economic evaluations. *Int J Evidence-Based Healthcare* 2012; 10: 211-221.
 70. Vuorio A, Doherty KF, Humphries SE, Kuopala J, Kovanen PT. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia - trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? *Atherosclerosis* 2013; 226: 315-320.
 71. Robinson JG, Gidding S. Curing atherosclerosis should be the next major cardiovascular prevention goal. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2779-2785.
 72. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR, ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J* 2011; 32: 2525-2532.
 73. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007; 357: 1477-1486.
 74. Müller H, Kirkhus B, Pedersen JI. Serum cholesterol predictive equations with special emphasis on trans and saturated fatty acids. An analysis from designed controlled studies. *Lipids* 2001; 36: 783-791.
 75. Brouwer IA, Wanders AJ, Katan MB. Trans fatty acids and cardiovascular health: research completed? *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 541-547.
 76. 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2015. <http://www.health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/> (31 March 2015).
 77. Simell O, Niinikoski H, Rönkämaa T, Raitakari OT, et al. STRIP Study Group. Cohort Profile: The STRIP Study (Special Turku Coronary Risk Factor Intervention Project), an infancy-onset dietary and life-style intervention trial. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 650-655.
 78. Gidding SS, Lichtenstein AH, Faith MS, Karpyn A, et al. Implementing American Heart Association Pediatric and Adult Nutrition Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, and Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2009; 119: 1161-1175.
 79. Reiner Z. Impact of early evidence of atherosclerotic changes on early treatment in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 114: 233-235.

80. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD006401.
81. McCrindle BW. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23: 525-531.
82. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, et al. Efficacy and safety of co-administration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1421-1429.
83. Stein EA, Marais AD, Szamosi T, Raal FJ, et al. Colesevelam hydrochloride: efficacy and safety in pediatric subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2010; 156: 231-236.
84. Gylling H, Plat J, Turley S, Ginsberg HN, et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2014; 232: 346-360.
85. Amundsen AL, Ose L, Nenseter MS, Ntanios FY. Plant sterol ester-enriched spread lowers plasma total and LDL cholesterol in children with familial hypercholesterolemia. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 338-344.
86. de Jongh S, Vissers MN, Rol P, Bakker HD, et al. Plant sterols lower LDL cholesterol without improving endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolemia. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 343-351.
87. Jakulj L, Vissers MN, Rodenburg J, Wiegman A, et al. Plant stanols do not restore endothelial function in prepubertal children with familial hypercholesterolemia despite reduction of low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Pediatr* 2006; 148: 495-500.
88. Davidson MH, Dugan LD, Burns JH, Sugimoto D, et al. A psyllium-enriched cereal for the treatment of hypercholesterolemia in children: a controlled, double-blind, crossover study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 96-102.
89. McCrindle BW, Helden E, Conner WT. Garlic extract therapy in children with hypercholesterolemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 1089-1094.
90. Engler MM, Engler MB, Arterburn LM, Bailey E, et al. Docosahexaenoic acid supplementation alters plasma phospholipid fatty acid composition in hyperlipidemic children: results from the Endothelial Assessment of Risk from Lipids in Youth (EARLY) study. *Nutr Res* 2004; 24: 721-729.
91. Engler MM, Engler MB, Malloy MJ, Paul SM, et al. Effect of docosahexaenoic acid on lipoprotein subclasses in hyperlipidemic children (the EARLY study). *Am J Cardiol* 2005; 95: 869-871.
92. Gulesserian T, Widhalm K. Effect of a rapeseed oil substituting diet on serum lipids and lipoproteins in children and adolescents with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 103-108.
93. Widhalm K, Brazda G, Schneider B, Kohl S. Effect of soy protein diet versus standard low fat, low cholesterol diet on lipid and lipoprotein levels in children with familial or polygenic hypercholesterolemia. *J Pediatr* 1993; 123: 30-34.
94. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutrition* 2005; 81: 397-408.
95. Weghuber D, Widhalm K. Effect of 3-month treatment of children and adolescents with familial and polygenic hypercholesterolaemia with a soya substituted diet. *Br J Nutr* 2008; 99: 281-286.
96. Gidding SS, Prospero C, Hossain J, Zappalla F, et al. A double-blind randomized trial of fish oil to lower triglycerides and improve cardiometabolic risk in adolescents. *J Pediatr* 2014; 165: 497-503.
97. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
98. Kusters DM, Avis HJ, de Groot E, Wijburg FA, et al. Ten-year follow-up after initiation of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2014; 312: 1055-1057.
99. Braamskamp MJ, Kusters DM, Avis HJ, Wijburg FA, Kastelein JJ, Wiegman A, Hutten BA. Patients with Familial Hypercholesterolemia who initiated statin treatment in childhood are at lower risk for CHD than their affected parents. *Circulation* 2013; 128: A17837 (abstract).
100. Bates TR, Connaughton VM, Watts GF. Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2973-2985.
101. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007; 116: 664-668.
102. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, et al. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular

- Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation* 2010; 122: 2514-2520.
103. Braamskamp MJAM, Langslet G, McCrindle BW, Cassiman D, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid intima media thickness in children with familial hypercholesterolemia; findings from the CHARON study. *Atherosclerosis* 2014; 235: e18-e19.
 104. Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, Collins RT, et al. on behalf of the American Heart Association Atherosclerosis, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 919-950.
 105. Vickery AW, Bell D, Garton-Smith J, Kirke AB, et al. Optimising the detection and management of familial hypercholesterolaemia: central role of primary care and its integration with specialist services. *Heart Lung Circ* 2014; 23: 1158-1164.
 106. Thorogood M, Seed M, De Mott K, Guideline Development Group. Management of fertility in women with familial hypercholesterolaemia: summary of NICE guidance. *Br J Obstet Gynaecol* 2009; 116: 478-479.
 107. Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5 (Suppl. 3): S38-S45.
 108. van der Graaf A, Hutten BA, Kastelein JJ, Vissers MN. Premature cardiovascular disease in young women with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006; 4: 345-351.
 109. Avis HJ, Hutten BA, Twickler MT, Kastelein JJ, et al. Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia: a harmful period for both mother and newborn? *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 484-490.
 110. Kusters DM, Homsma SJM, Hutten BA, Twickler MTB, Avis et al. Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *Neth J Med* 2010; 68: 299-303.
 111. Amundsen AL, Khoury J, Iversen PO, Bergei C, et al. Marked changes in plasma lipids and lipoproteins during pregnancy in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006; 189: 451-457.
 112. Toleikyte I, Retterstøl K, Leren TP, Iversen PO. Pregnancy outcomes in familial hypercholesterolemia: a registry-based study. *Circulation* 2011; 124: 1606-1614.
 113. Narverud I, Iversen PO, Aukrust P, Halvorsen B, et al. Maternal familial hypercholesterolaemia (FH) confers altered haemostatic profile in offspring with and without FH. *Thromb Res* 2013; 131: 178-182.
 114. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997; 100: 2680-2690.
 115. O'Brien EC, Roe MT, Fraulo ES, Peterson ED, et al. Rationale and design of the familial hypercholesterolemia foundation CASCADE Screening for Awareness and Detection of Familial Hypercholesterolemia registry. *Am Heart J* 2014; 167: 342-349.
 116. Hammond E, Watts GF, Rubinstein Y, Farid W, et al. Role of international registries in enhancing the care of familial hypercholesterolaemia. *Int J Evid Based Health* 2013; 11: 134-139.
 117. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111: 1795-1803.
 118. Kolansky DM, Cuchel M, Clark BJ, Paridon S, et al. Longitudinal evaluation and assessment of cardiovascular disease in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1438-1443.
 119. Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, et al. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 2011; 158: 167.
 120. Dumić M, Uroić AS, Francetić I, Purić Z, et al. Three-year-old boy - a homozygote for familial hypercholesterolemia. *Lijec Vjesn* 2007; 129: 130-133.
 121. Gautschi M, Pavlovic M, Nuoffer JM. Fatal myocardial infarction at 4.5 years in a case of homozygous familial hypercholesterolaemia. *JIMD Rep* 2012; 2: 45-50.
 122. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-low-

- ering therapy. *Circulation* 2011; 124: 2202-2207.
123. Thompson GR. The evidence-base for the efficacy of lipoprotein apheresis in combating cardiovascular disease. *Atheroscler* 2013; 14: (Suppl.) 67-70.
 124. Stefanutti C, Blom DJ, Averna MR, Meagher EA, et al. for the Phase 3 HoFH Lomitapide Study Investigators. The lipid-lowering effects of lomitapide are unaffected by adjunctive apheresis in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia - a post-hoc analysis of a Phase 3, single-arm, open-label trial. *Atherosclerosis* 2015; 240: 408-414.
 125. Stein EA, Raal F. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol by monoclonal antibody inhibition of PCSK9. *Annu Rev Med* 2014; 65: 417-431.
 126. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, et al. for the TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 341-350.
 127. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, et al. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 2002; 324: 1303.
 128. Nherera L, Calvert NW, Demott K, Humphries SE, et al. Cost-effectiveness analysis of the use of a high-intensity statin compared to a low-intensity statin in the management of patients with familial hypercholesterolaemia. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 529-536.
 129. Alonso R, Fernandez de Bobadilla J, Mendez I, Lazaro P, Mata N, Mata P. Cost effectiveness of managing familial hypercholesterolemia using atorvastatin-based preventive therapy. *Rev Esp Cardio* 2008; 61: 382-393.
 130. Wonderling D, Umans-Eckenhausen MA, Marks D, Defesche JC, et al. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in The Netherlands. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 97-104.
 131. Oliva J, Lopez-Bastida J, Moreno SG, Mata P, Alonso R. Cost-effectiveness analysis of a genetic screening program in the close relatives of Spanish patients with familial hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 57-65.
 132. Nherera L, Marks D, Minhas R, Thorogood M, Humphries SE. Probabilistic cost effectiveness analysis of cascade screening for familial hypercholesterolaemia using alternative diagnostic and identification strategies. *Heart* 2011; 97: 1175-1181.
 133. Ademi Z, Watts GF, Pang J, Sijbrands EJ, et al. Cascade screening based on genetic testing is cost-effective: evidence for the implementation of models of care for familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 390-400.
 134. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. 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: 133-140.
 135. Taylor A, Wang D, Patel K, Whittall R, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet* 2010; 77: 572-580.
 136. Chen CX, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of alternative screening and treatment strategies for heterozygous familial hypercholesterolemia in the United States. *Int J Cardiol* 2014; 181C: 417-424.
 137. Nherera LM. Saving Lives, Saving Families: The Health, Social and Economic Advantages of Detecting and Treating Familial Hypercholesterolaemia (FH). Economics Chapter: Estimating the Benefits from Treatment and Increasing the Implementation of Cascading Screening. http://heartuk.org.uk/files/uploads/documents/HUK_HealthEconomics_FINAL2012_2702.pdf (4 February 2015).
 138. Harada-Shiba M, Arai H, Oikawa S, Ohta T, et al. Guidelines for the management of familial hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 1043-1060.
 139. Mysliwiec M, Walczak M, Malecka-Tendera E, Dobrzanska A, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and adolescents. Position paper of the Polish Lipid Expert Forum. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 173-180.
 140. Streetly A, Latinovic R, Henthorn J. Positive screening and carrier results for the England-wide universal newborn sickle cell screening programme by ethnicity and area for 2005-07. *J Clin Pathol* 2010; 60: 626-629.

