

**DISLIPIDEMIE IN PEDIATRIA**

# PRATICA CLINICA IN AMBULATORIO PEDIATRICO PER LE DISLIPIDEMIE

## Clinical approach to the pediatric patient with dyslipidemia

**CRISTINA PEDERIVA, CLAUDIA VIGGIANO, ROBERTO ROMANO,  
ROSSELLA LAMBERTI, MARINA CROSA, GIUSEPPE BANDERALI**

*U.O. Clinica Pediatrica, Servizio Clinico Dislipidemie per lo Studio e la Prevenzione dell'Aterosclerosi in età pediatrica, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano, Università degli Studi di Milano*

**SUMMARY**

Cardiovascular disease (CVD) is still the most prominent cause of death and morbidity in the world, there is a strong evidence that it begins in childhood and the major risk factor is hypercholesterolemia. Early detection and treatment of familial hypercholesterolemia (FH) can reduce LDL-burden, can improve endothelial function, can substantially attenuate the progression of atherosclerosis and improve coronary outcomes. Multiple screening strategies have been proposed, but in most population only a small proportion of all cases have been identified. In 2008, the APP published the criteria for targeted screening, while some experts recommend universal screening particularly in the young, although cost effectiveness has not been analysed. The first test, to perform between 2 and 10 years of age, is the lipid profile: total cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglycerides plasma levels. Hypercholesterolemia had to be confirmed with a second sample and followed by the detection of family history for early (before 55y in men and 60y in women) or subsequent cardio-vascular events and/or hypercholesterolemia in 1st and 2nd degree relatives. The treatment consists of a healthy lifestyle and a prudent low-fat diet, emphasizing the Mediterranean diet. Statins are the cornerstone of the drug therapy approved in USA and in Europe for use in children, ezetimibe or a bile acid sequestrant may be required to attain LDL-C goal in some patients. Periodic (six-monthly/annual) visits are recommended for the control of growth, for the evaluation of the lipid profile and the adherence to treatment in particular for those patients playing sport or use other medications, in order to maintain therapy for a long period, until adulthood.

**Keywords:** *Hypercholesterolaemia, Children, Screening, Management, CVD.*

**Introduzione**

La cardiovasculopatia aterosclerotica (CVD) rappresenta ancora oggi la prima causa di mortalità e morbilità dell'adulto nei paesi industrializzati (1). Le strategie di prevenzione attuate per la popolazione

**Indirizzo per la corrispondenza**

Cristina Pederiva  
Clinica Pediatrica-ASST Santi Paolo e Carlo  
Via A. Di Rudini, 8 - 20145 Milano  
E-mail: cristinapederiva@yahoo.it

### Bullet Points

- La precoce identificazione dei bambini con ipercolesterolemia dovrebbe garantire un'aderenza a stili di vita corretti instaurata prima della pubertà, così da aumentare la probabilità che possa mantenersi nel tempo.
- Nei bambini con ipercolesterolemia si dovrebbe intervenire prima sulla dieta e sullo stile di vita e successivamente con terapia farmacologica con statine dagli 8-10 anni di età.
- Nei bambini con ipercolesterolemia è utile il dosaggio della Lp(a) per la stratificazione del rischio.
- I bambini di sesso maschile e femminile dovrebbero iniziare la terapia alla stessa età.
- Per i bambini di età compresa tra 8 e 10 anni, è raccomandata una riduzione del 50% del LDL-C rispetto ai valori iniziali.
- Per i bambini di età >10 anni, specialmente se vi sono fattori di rischio cardio-vascolari addizionali, il target di LDL-C è <130 mg/dl.
- Se il target non viene raggiunto, valutare la aderenza alla terapia; in alcuni casi può essere utile la doppia terapia.

adulta hanno portato a una riduzione della mortalità per CVD. È ormai ampiamente dimostrato che il processo aterosclerotico inizia in età pediatrica ed è progressivo. Fin dalla vita fetale, una costante esposizione delle pareti arteriose ad elevati livelli di co-

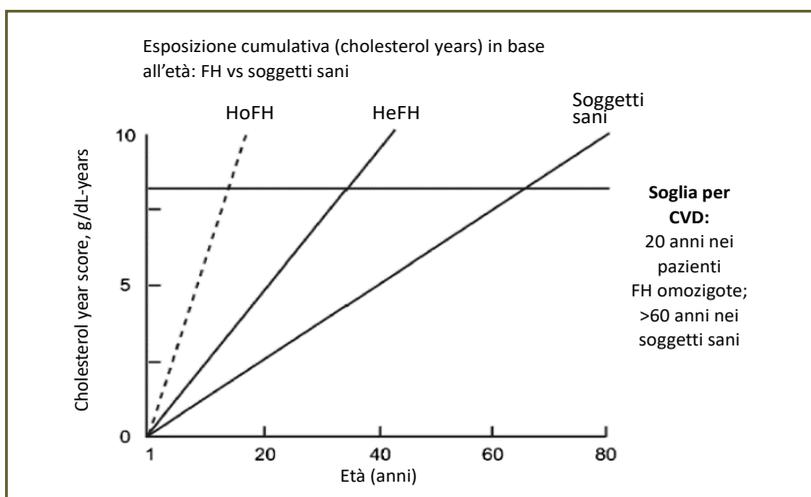
lesterolo LDL accelera lo sviluppo di lesioni a livello endoteliale, specialmente nelle coronarie e nell'aorta, con conseguente comparsa di aterosclerosi precoce (2, 3).

Studi autoptici hanno dimostrato la presenza di placche aterosclerotiche anche nei bambini e che la loro estensione è associata ai livelli di colesterolo LDL (4). Inoltre, un recente lavoro ha rilevato che lo spessore medio-intimale carotideo (cIMT) è più elevato in pazienti con ipercolesterolemia familiare rispetto ai controlli normolipemici. Questa differenza, che è direttamente correlata ai livelli di LDL-C, diventa statisticamente significativa a partire dai 10 anni di età e addirittura a partire dagli 8 anni nei bambini con ipercolesterolemia familiare (FH) rispetto ai fratelli non affetti (5, 6).

Come si osserva nella *figura 1*, vi è una correlazione diretta tra esposizione al colesterolo LDL (espressa come aumento in grammi di LDL-C per anno) e la soglia per lo sviluppo di malattia coronarica, in individui affetti dalla forma eterozigote di FH, individui affetti dalla forma omozigote di FH e individui sani (7).

Alla luce di questi dati, l'individuazione precoce dei soggetti ad alto rischio cardiovascolare risulta fondamentale: il tratta-

**Figura 1** - Adattata da: A. Wiegman. *Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. Curr Cardiol Rep. 2018; 20: 80.*



mento tempestivo in termini di modifica-  
zione dello stile di vita, di acquisizione di  
abitudini alimentari adeguate e, dove ne-  
cessario, di terapia farmacologica già a  
partire dall'età pediatrica, può modificare  
la storia naturale della malattia e ridurre gli  
eventi cardiovascolari in età adulta (8).

### Dislipidemie primitive e secondarie

Le dislipidemie possono essere distinte  
in forme primitive e secondarie.

Le forme primitive sono geneticamente  
determinate e possono essere distinte in  
monogeniche e poligeniche. La *tabella 1*  
(9) mostra le forme più frequenti.

Tra le forme primitive, l'ipercolesterole-  
mia Familiare (FH) rappresenta una delle  
più comuni, è caratterizzata da un'altera-  
zione del trasporto e del metabolismo del

colesterolo e da una ridotta capacità del  
fegato di rimuovere dalla circolazione le  
lipoproteine aterogene ricche in colesterolo  
(LDL), con conseguente accumulo di  
LDL-colesterolo in circolo.

La forma eterozigote della FH (HeFH)  
è un disordine frequente, presente in ~1:  
200-250 individui della popolazione gene-  
rale. La forma omozigote (HoFH) è mol-  
to più rara, con una prevalenza pari a 1:  
160000-300000. Nella maggior parte dei  
casi la FH è causata da mutazioni (finora  
ne sono state individuate 1700) nel gene  
del recettore LDL (gene LDLR), localizza-  
to sul cromosoma 19 (10). Tali mutazioni  
determinano l'assenza di recettori o la  
formazione di recettori non funzionanti  
sulla superficie degli epatociti, essendo  
il fegato il principale organo responsabi-  
le del catabolismo delle LDL. Nel 5% dei

**TABELLA I.** Adattata da: Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl. 5): S213-S256.

Principali forme di dislipidemie primitive in bambini e adolescenti	
Dislipidemie primitive	Profilo lipidico
Ipercolesterolemia familiare	
Forma omozigote	↑ ↑ LDL colesterolo
Forma eterozigote	↑ LDL colesterolo
Deficit familiare di apolipoproteina B	↑ LDL colesterolo
Iperlipidemia familiare combinata	
Tipo IIa	↑ LDL colesterolo
Tipo IIb	↑ LDL, ↑ VLDL colesterolo, ↑ trigliceridi
Tipo IV	↑ VLDL colesterolo, ↑ trigliceridi
Tipo IIb e IV	↓ HDL colesterolo
Ipercolesterolemia poligenica	↑ LDL colesterolo
Ipertrigliceridemia familiare	↑ VLDL colesterolo, ↑ trigliceridi
Ipertrigliceridemia severa	↑ chilomicroni, ↑ VLDL colesterolo, ↑ ↑ trigliceridi
Ipoalfalipoproteinemia familiare	↓ HDL colesterolo
Disbetalipoproteinemia	↑ IDL colesterolo, chilomicroni remnants

casi, l'FH è causata da mutazioni nel gene codificante l'Apolipoproteina B (gene APOB), che costituisce il 40% della frazione proteica delle lipoproteine, fungendo da ligando per i recettori delle LDL. In circa l'1% dei casi è mutata la proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (gene PCSK9), che regola la degradazione del recettore LDL, modulando il numero di recettori sulla membrana cellulare degli epatociti. Mutazioni del gene codificante la proteina adattatrice del recettore LDL (gene LDLRAP1) sono responsabili della rara forma di FH recessiva. Infine, il 5-30% dei casi di FH può derivare da mutazioni

in altri geni ancora non identificati oppure può avere una causa poligenica (8).

Le forme secondarie, dette anche acquisite, sono causate da patologie concomitanti che provocano un'alterazione del profilo lipidico o cause esogene, quali le forme iatrogene o associate all'eccessivo consumo di grassi saturi. La *tabella 2* (9) mostra le forme più frequenti.

### Identificazione dei soggetti a rischio

Il riconoscimento precoce dei soggetti a rischio risulta fondamentale. Negli anni sono stati proposte e messe in atto diverse

**Tabella 2 - Adattata da: Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011; 128 (Suppl. 5): S213-S256.**

Eziologia	Condizione
<b>"Diet" (Dieta)</b>	
	Ad alto contenuto di grassi saturi Ipercalorica Eccesso di carboidrati Eccesso di assunzione di alcol Anoressia nervosa
<b>"Disease" (malattia)</b>	
Cardiaca	Malattia di Kawasaki Trapianto di cuore Cardiopatía congenita
Epatica	Colestasi intraepatica Epatopatia cronica Cirrosi biliare primitiva Atresia biliare Sindrome di Alagille
Renale	Insufficienza renale cronica Sindrome nefrosica Sindrome emolitico-uremica
Infezioni	Infezione acuta (virale o batterica) Epatite acuta/cronica Infezione da HIV
Reumatologica	Lupus eritematoso sistemico Artrite reumatoide
<b>"Disease" (malattia)</b>	
Da accumulo	Glicogenosi Malattia di Gaucher Malattia di Tay-Sachs Malattia di Niemann-Pick
Altro	Post-terapia oncologica Sindrome di Klinefelter Sindrome di Werner Progeria Ustioni
<b>"Drugs" (Farmaci)</b>	
	Corticosteroidi Diuretici tiazidici β-bloccanti Resine leganti acidi biliari Contraccettivi orali Inibitori delle proteasi Derivati dell'acido retinoico Anticonvulsivanti
<b>"Dysmetabolism" (dismetabolismo)</b>	
	Obesità Ipotiroidismo Diabete tipo 1 e tipo 2 Insulino-resistenza Porfiria acuta intermittente Ipopituitarismo Lipodistrofia

strategie di screening. L'American Academy of Pediatrics (11) nel 2008 ha identificato i criteri per l'esecuzione di uno screening mirato nei confronti di:

- 1) bambini o adolescenti i cui genitori e/o nonni sono stati sottoposti a by-pass coronarico o angioplastica prima dei 55 anni;
- 2) bambini o adolescenti con storia familiare di infarto miocardico, angina pectoris, malattia vascolare cerebrale o periferica o morte improvvisa prima dei 55 anni;
- 3) bambini o adolescenti i cui genitori hanno alti livelli di colesterolo totale (>240 mg/dl);
- 4) bambini o adolescenti con storia familiare non nota ma con due o più fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari tra cui BMI >30 kg/m<sup>2</sup>, bassi livelli di colesterolo HDL, diabete mellito, ipertensione, inattività fisica e fumo di sigaretta;
- 5) l'ultima categoria specifica di bambini, comprende quelli "a rischio speciale" cioè obesi o anche solo sovrappeso, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare.

L'esecuzione di uno screening universale è tuttora controversa. Faciliterebbe l'identificazione dei soggetti a rischio, in particolare quei bambini con forme genetiche che potrebbero andare persi ad uno screening selettivo, soprattutto se i loro genitori sono giovani, senza evidenza di malattia cardiovascolare e ignari dei propri livelli di lipidi plasmatici e potrebbe portare all'attenzione medica anche i loro familiari adulti a maggiore rischio coronarico. Allo stesso tempo risulta un approccio molto costoso.

Come in molti paesi europei, anche in Italia è stata creata una rete (Network LIPIGEN: LIPid transport disorders Italian Genetic Network) (12) che comprende centri

specializzati nella gestione di pazienti affetti da dislipidemie primitive in tutto il territorio nazionale, incoraggiando lo scambio di informazioni e la promozione di attività in linea con protocolli condivisi secondo le raccomandazioni delle società scientifiche. Tale rete consente la diffusione di informazioni e conoscenze tra i partecipanti e in ultima analisi migliora la possibilità di diagnosi di tali malattie, in particolare dei pazienti con ipercolesterolemia familiare. Lo studio LIPIGEN è stato ideato per creare un *database* nazionale dei pazienti affetti da FH per approfondirne le caratteristiche fenotipiche e genetiche e per contribuire a sensibilizzare i professionisti della sanità e la popolazione (13, 14).

Il consensus dell'European Atherosclerosis Society del 2015 conclude affermando che lo screening nella popolazione pediatrica dovrebbe essere un intervento specifico per ogni paese, utilizzando tutte le strategie disponibili, incluso lo screening selettivo nel contesto di una famiglia con anamnesi familiare positiva, e lo screening a cascata basato su test genetico dove disponibile. Lo screening universale potrebbe essere considerato dall'età di 10 anni nei paesi ove questo è possibile, specialmente laddove è presente una frequenza di FH elevata come nel Quebec (Canada), Sud Africa e Libano (8).

Come screening iniziale è consigliabile la determinazione dei livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi. Il periodo ottimale per eseguire questo tipo di screening è l'età compresa tra i 2 e i 10 anni, in quanto minimi sono gli effetti attribuibili alla dieta o influenze ormonali. Infatti, prima dei 2 anni i valori possiedono ancora una significativa variabilità intra- e inter-individuale e spesso non riflettono i valori reali del soggetto che si stabilizzeranno nelle età successive. Inoltre, qualunque tipo di intervento dietetico

restrittivo non è comunque raccomandabile prima dei 2 anni. La determinazione del profilo lipidico dopo i 10 anni può essere influenzata dall'attivazione degli ormoni sessuali che si verifica durante lo sviluppo puberale (15).

### Management del bambino con ipercolesterolemia

La gestione del bambino con ipercolesterolemia prevede due livelli di intervento:

- una valutazione generale volta a individuare i soggetti a rischio (pediatra di base - programmi di screening);
- una valutazione specifica dei soggetti ad alto rischio cardiovascolare e/o affetti da ipercolesterolemia severa (centro specialistico).

Di fronte a un bambino/adolescente con ipercolesterolemia *Tabella 3* (9): valori di riferimento a digiuno), risulta fondamentale l'approfondimento della storia familiare attraverso l'anamnesi mirata alla ricerca di eventi cardiovascolari (angina, infarto, ictus) precoci (nell'uomo età <55 anni, nella donna <60 anni) o successivi e/o ipercolesterolemia nei parenti di I e II grado.

Successivamente, il dato biochimico (ipercolesterolemia), deve essere confer-

mato (anche a distanza di alcuni mesi) con un prelievo ematico eseguito a digiuno e contestualizzato per il singolo paziente attraverso la valutazione clinica (parametri antropometrici, stadio puberale) ed escludendo le possibili cause secondarie quali ipotiroidismo, sindrome nefrosica, epatopatia, obesità, anoressia nervosa, trattamenti farmacologici. Questo inquadramento di base risulta poco costoso e applicabile da parte del pediatra di base o dal medico che segue il bambino/adolescente, nei controlli di crescita/bilanci di salute.

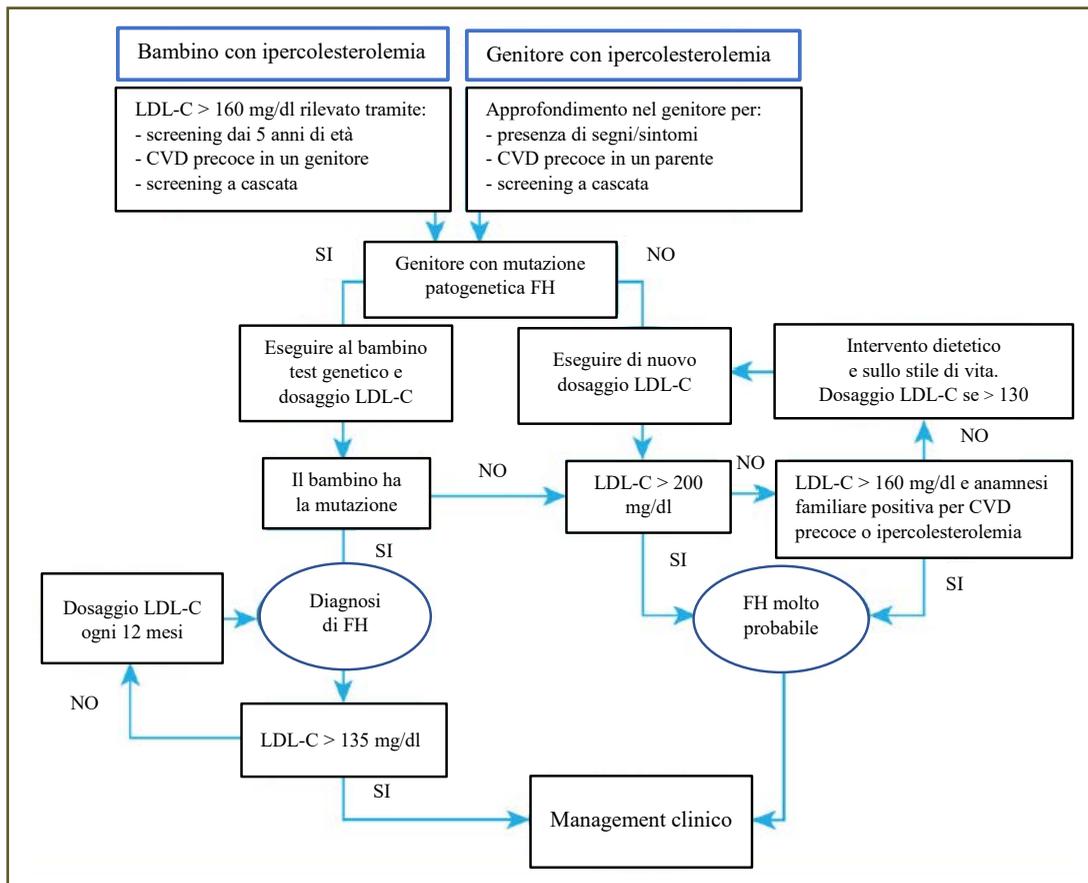
Il riscontro di ipercolesterolemia in un paziente con storia familiare positiva per CVD e/o ipercolesterolemia merita sempre un approfondimento diagnostico. La flow-chart (*Figura 2*) ripresa dal consensus EAS 2015 risulta pienamente attuale (8).

### Intervento specialistico

Il bambino con ipercolesterolemia e familiarità per ipercolesterolemia e/o CVD viene valutato al primo accesso presso il nostro Centro di Dislipidemie Pediatriche mediante un approfondimento anamnestico, che prevede anamnesi mirata al rischio CVD e presa visione del quadro lipidico di entrambi i genitori. Il paziente viene quindi

**Tabella 3 - Adattata da: Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011; 128 (Suppl. 5): S213-S256.**

Categoria	Accettabile	Border Line	Alto
Colesterolo totale (mg/dl)	<170	170-199	≥200
LDL-colesterolo (mg/dl)	<110	110-129	≥130
Non HDL-colesterolo (mg/dl)	<120	120-144	≥145
Trigliceridi (mg/dl)			
0-9 anni	<75	75-99	≥100
10-19 anni	<90	90-129	≥130
HDL- colesterolo (mg/dl)	≥45	40-44	<40



**Figura 2** - Adattato da: A. Wiegman et Al. *Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment.* *Eur Heart J.* 2015; 36: 2425-2437.

inserito in un programma di approfondimento diagnostico per migliorare l'inquadramento clinico (Tabella 4).

Vengono inoltre date alcune indicazioni dietetico-nutrizionali che saranno successivamente puntualizzate ed individualizzate in base alla scomposizione del questionario delle frequenze alimentari (FFQ).

A distanza di 6-8 mesi dall'inquadramento iniziale, il paziente viene rivalutato ambulatorialmente per chiarimento in merito alla diagnosi e impostazione del programma di follow-up, che prevede almeno 6 mesi di intervento nutrizionale e successivamente, se necessario, l'inizio della terapia farmacologica. L'intervento dietetico-

nutrizionale deve essere modulato in base all'età del bambino e alle esigenze della famiglia che di frequente, facendo riferimento al genitore affetto, tende a restrin-

**Tabella 4 - Programma di approfondimento diagnostico.**

Esami ematochimici di base
Profilo lipidico completo
Funzionalità tiroidea
Dosaggio Lp(a)
Dosaggio ApoA e ApoB
Dosaggio omocisteina
Ricerca di mutazione nei geni LDL-R, ApoE e MTHFR
ECG
Compilazione di FFQ

gere l'intake di latticini e carne, e deve essere revisionato regolarmente dal pediatra con esperienza nutrizionale o da un dietista esperto in nutrizione clinica.

La terapia farmacologica viene proposta in accordo con le linee guida e discussa con entrambi i genitori e con il bambino/adolescente al fine di ottenere la massima compliance.

Nel follow-up è previsto un controllo semestrale/annuale per la valutazione della crescita, il monitoraggio dell'aderenza alle indicazioni nutrizionali e l'aggiustamento della terapia farmacologica.

### **Trattamento**

Un trattamento precoce può ridurre l'impatto negativo di elevati livelli di LDL-C, migliorando la funzione endoteliale, rallentando in modo sostanziale la progressione dell'aterosclerosi e riducendo il rischio di malattia cardiovascolare (8).

#### *Terapia dietetica e stile di vita*

La dieta e la promozione di uno stile di vita sano rappresentano un cardine nella gestione dei bambini con ipercolesterolemia. Dal punto di vista dietetico-nutrizionale l'obiettivo è quello di instaurare delle abitudini alimentari corrette che abbiano le maggiori probabilità di mantenersi nel tempo, fino all'età adulta. È opportuno limitare il consumo di alimenti ad alto contenuto in grassi saturi, in quanto principali responsabili dell'incremento della colesterolemia. Pertanto, si raccomanda una dieta prudente ipolipidica (<30% calorie in grassi totali, <7% di calorie derivato da grassi saturi, 200 mg di colesterolo per giorno), incoraggiando l'apporto di frutta, verdura, cereali non raffinati, latte e derivati a ridotto contenuto in grassi, legumi, pesce, e carni magre (8). La tradizionale dieta mediterranea costituisce il modello

ideale in quanto propone un'alimentazione ricca di tali alimenti, un ridotto consumo di sale e condimenti nella preparazione degli alimenti, preferendo l'olio extravergine di oliva e le cotture al vapore, al forno e in umido.

La dieta ideale (15) dovrebbe avere le seguenti caratteristiche:

- quota proteica pari al 12-14% delle calorie totali (con un rapporto tra proteine animali e vegetali di circa 1:1);
- quota glucidica pari al 55-60% circa delle calorie totali, principalmente di tipo complesso (rapporto ideale 3:1 fra complessi e semplici);
- quota lipidica inferiore al 30%, ma non al di sotto del 25%, delle calorie totali, suddivisa fra acidi grassi saturi, monoinsaturi e polinsaturi: sarebbe ottimale un apporto di saturi <10%, di monoinsaturi tra il 10% e il 15% e di polinsaturi fra il 5 e il 10% delle calorie totali giornaliere.

Dal punto di vista pratico vengono consigliati 4 pasti principali: colazione, pranzo, merenda e cena più 1 spuntino; le calorie giornaliere vanno ripartite correttamente: 20% tra colazione e spuntino, 40% a pranzo, 10% a merenda e 30% a cena.

I 14 piatti settimanali dovranno essere variati tra carne magra (3 volte/settimana), pesce (3-4 volte/settimana) ricco in DHA (pesce azzurro, merluzzo, salmone, tonno evitando crostacei e molluschi), legumi (3-4 volte/settimana), formaggi magri (1-2 volte/settimana), affettati (1-2 volte/settimana, preferendo bresaola o prosciutto crudo) e l'uovo (1/settimana) (15).

Nei bambini di età <2 anni non è raccomandata alcuna restrizione dietetica di grassi e colesterolo per il rischio di deficit staturponderale e di un rallentamento dello sviluppo.

L'utilizzo di nutraceutici può essere preso in considerazione per breve periodo come integrazione all'intervento nutrizio-

nale anche se mancano indicazioni specifiche per l'età pediatrica.

L'efficacia delle fibre alimentari (psyllium, glucomannano, avena, gomma guar) sul miglioramento del profilo lipidico è stata dimostrata in diversi studi dalla riduzione dei livelli di CT e LDL (16, 17) ed è riconosciuta dalla European Food Safety Authority (18).

L'integrazione con steroli vegetali (1-2 g/die) (19, 20) riduce i livelli di CT in bambini con ipercolesterolemia lieve e in bambini affetti da FH, ma la sicurezza a lungo termine è stata messa in discussione (21).

Infine, l'efficacia di altre sostanze nutraeutiche quali il riso rosso fermentato (RYR) (22, 23), acidi grassi polinsaturi a lunga catena (PUFA) (24) omega-3 e omega-6, proteine della soia (25, 26) e probiotici (27) è stata testata in bambini dislipidemicici risultando una opzione possibile per migliorare il profilo lipidico sempre in aggiunta ad adeguato intervento dietetico-nutrizionale.

Molto importante è anche la valutazione dello stile di vita del paziente promuovendo l'attività fisica e riducendo o se possibile eliminando le condizioni correlate al rischio di CVD, come l'inattività fisica, un'eccessiva sedentarietà, il fumo, l'ipertensione, l'obesità e il diabete.

La precoce identificazione dei bambini con ipercolesterolemia dovrebbe garantire che l'aderenza a stili di vita corretti sia instaurata prima della pubertà, così da aumentare la probabilità che possa mantenersi nel tempo (8).

### *Terapia farmacologica*

Per molti anni gli unici farmaci autorizzati per il trattamento dell'ipercolesterolemia in età pediatrica erano le resine a scambio ionico e in particolare in Europa la colestiramina. Tali farmaci che agiscono sequestrando gli acidi biliari, pur non pro-

vocando effetti collaterali sistemici, sono gravati da scarsa palatabilità e possono determinare disturbi gastro-intestinali.

Attualmente le statine rappresentano la terapia principale, hanno un'azione ipolipidemizzante attraverso l'inibizione della biosintesi endogena di colesterolo e l'*up-regolazione* dei recettori LDL localizzati a livello degli epatociti. Simvastatina, lovastatina, atorvastatina, pravastatina, fluvastatina e rosuvastatina, sono approvate in USA ed Europa per l'impiego in età pediatrica. Negli USA, sono approvate in bambini di età superiore ai 10 anni, con l'eccezione della pravastatina che può essere utilizzata a partire dagli 8 anni. In Europa, la rosuvastatina è stata approvata anche a partire dai 6 anni di età (28). La terapia con statine in età pediatrica si è dimostrata sicura, almeno nel breve e medio periodo. Un recente studio ha dimostrato il beneficio nell'inizio precoce della terapia con statine sulla riduzione del rischio cardiovascolare in età adulta (29).

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. Le linee guida raccomandano un target di LDL-C <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 (8). In alcuni casi, per il raggiungimento dei livelli target di LDL-C può essere necessaria una duplice terapia con l'aggiunta di ezetimibe o di resine (30, 31). L'ezetimibe, che inibisce selettivamente l'assorbimento intestinale di colesterolo, è approvato per l'uso a partire dall'età di 10 anni, è un farmaco ben tollerato con minimi effetti collaterali.

Nella pratica clinica, la proposta della terapia farmacologica deve essere sempre ben ponderata e motivata/discussa con i genitori e con il paziente. Infatti, frequen-

temente i genitori dei bambini (soprattutto dei più piccoli) possono avere difficoltà ad accettare la terapia con farmaci mentre gli adolescenti possono presentare uno scarso interesse nei confronti della patologia e una più bassa aderenza alla terapia.

Nei casi più gravi, in particolare nelle forme di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), può essere necessaria la LDL-afèresi, a partire dall'età di 2 anni nei centri specializzati. Due nuovi farmaci, la lomitapide (per via orale), un inibitore della proteina di trasferimento dei trigliceridi (MTP), e il mipomersen (per via sottocutanea), oligo-nucleotide anti mRNA, aventi entrambi come "bersaglio" la produzione epatica di lipoproteine contenenti apoB, sono stati approvati di recente come farmaci aggiuntivi nella terapia della HoFH. Nel campo delle nuove terapie in corso di sviluppo, quelle a base di anticorpi monoclonali contro PCSK9 (alirocumab, evolucumab e più di recente bococizumab) si sono mostrate promettenti, riducendo sia il livello di LDL-C che quello di Lp(a) (8).

### *Follow-up*

Sono raccomandate visite periodiche (semestrali/annuali) per la valutazione del profilo lipidico, dell'aderenza al trattamento e per il controllo della crescita. Di fondamentale importanza è il monitoraggio dell'aderenza e della tollerabilità dei farmaci ipolipemizzanti, in particolare per coloro che svolgono attività sportiva intensa o assumono altri farmaci.

In età pediatrica gli effetti collaterali delle statine sono rari, ma dal momento che i più sono le miopatie e l'epatotossicità, è opportuno eseguire un dosaggio basale di transaminasi e CPK e successivamente monitorarne i livelli plasmatici durante la terapia (32).

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, mentre successivamente, anche raddoppiando la dose, si ottengono riduzioni del 6-7% (33). Pertanto, la necessità di intensificare il trattamento con dosi più elevate di statine dovrebbe essere valutata tenendo conto dei possibili effetti collaterali a lungo termine dovuti alla più prolungata esposizione al farmaco. L'aderenza e la risposta alla terapia con statine dovrebbero essere accuratamente valutate con maggiore attenzione nei bambini nei quali non si raggiunge il "target" di LDL-C, nonostante l'impiego di più farmaci.

Pazienti pediatriche con una FH non complicata e ben controllata possono essere gestite dai medici responsabili delle cure primarie. Mentre i pazienti con livelli di LDL-C particolarmente elevati, che presentano multipli fattori di rischio cardiovascolare o complicanze della terapia farmacologica oppure gli affetti da HoFH, dovrebbero essere gestiti da specialisti che includano pediatri con competenze cardiologiche e lipidologiche.

### **Transizione**

Gli adolescenti e i giovani adulti spesso dimostrano uno scarso interesse nei confronti dell'assistenza sanitaria e in questo periodo la *compliance* potrebbe essere scarsa. È per tale motivo che è opportuno educare i pazienti fin dall'infanzia sottolineando l'importanza della terapia, in modo da migliorare la loro aderenza a lungo termine (32).

Durante l'adolescenza, per i pazienti di sesso femminile in terapia farmacologica, devono essere sottolineati i possibili effetti teratogeni delle statine, se necessario si possono consigliare metodi contraccettivi. Allo stesso tempo, in caso di utilizzo di contraccettivi orali è fortemente raccomandato uno stretto controllo del profilo lipidico

perché questi possono determinare un consistente aumento dei livelli di trigliceridi e di LDL-C. Inoltre, è opportuno segnalare che l'uso delle statine dovrebbe essere interrotto almeno 3 mesi prima dell'eventuale concepimento e sospeso durante l'intera gravidanza ed allattamento (34). Proprio in considerazione dell'eventuale sospensione della terapia farmacologica durante tale periodo, nel paziente di sesso femminile è opportuno non procrastinare l'inizio della terapia.

La transizione dal pediatra specialista al medico lipidologo dell'adulto potrebbe avvenire tra i 16 e i 18 anni, idealmente alla fine dello sviluppo puberale (33). Nella pratica quotidiana questo passaggio viene frequentemente vissuto dal genitore come 'termine dell'infanzia' ed è molto elevata la richiesta di mantenere il Centro pediatrico come riferimento. In altri casi il genitore, soprattutto quando già seguito presso un Centro specialistico dell'adulto, trova naturale condividere con il figlio adolescente il proseguimento delle cure. In questo contesto si conferma fondamentale la presenza di un network che condivida impostazioni e modalità di trattamento.

### Prospettive future

Come già precedentemente sottolineato, l'identificazione precoce dei soggetti ad alto rischio cardiovascolare e con ipercolesterolemia severa risulta fondamentale nella prevenzione dalla malattia aterosclerotica. Negli ultimi 10 anni sono state messe in atto diverse strategie di screening che coinvolgono l'intero nucleo familiare: screening selettivo, screening a cascata, screening inverso, screening universale, con l'obiettivo di identificare e trattare adeguatamente questi soggetti.

Tuttavia, la consapevolezza della rilevanza epidemiologica e clinica della malat-

### Questionario di auto-apprendimento

- 1) **A quale età inizia a svilupparsi l'aterosclerosi:**
  - a. A sviluppo puberale completo
  - b. Dai 6 anni
  - c. Dai 2 anni
  - d. Dall'epoca fetale
  
- 2) **Il periodo ottimale per eseguire lo screening lipidico in età pediatrica è:**
  - a. Alla nascita
  - b. All'età di 2 anni
  - c. Tra i 2 e 10 anni
  - d. Dopo i 10 anni
  
- 3) **In merito al trattamento dietetico, l'intervento principale consiste nel:**
  - a. Ridurre la quota di grassi insaturi
  - b. Ridurre la quota di grassi saturi
  - c. Aumentare la quota di carboidrati
  - d. Ridurre la quota di proteine
  
- 4) **Il trattamento dell'ipercolesterolemia familiare in età pediatrica prevede:**
  - a. Terapia dietetica
  - b. Terapia dietetica e intervento sullo stile di vita
  - c. Terapia dietetica, intervento sullo stile di vita e trattamento farmacologico
  - d. Nessun intervento fino all'età adulta
  
- 5) **In età pediatrica si considera:**
  - a. Il colesterolo totale (CT)  
alto se > 180 mg/dl
  - b. Il colesterolo HDL  
accettabile se > 35 mg/dl
  - c. Il colesterolo LDL  
accettabile se < 110 mg/dl
  - d. Il colesterolo non-HDL  
alto se >130 mg/dl

*Risposte corrette:*  
1D, 2C, 3B, 4C, 5C

tia aterosclerotica, l'importanza di una diagnosi precoce, fin dall'età pediatrica, e di un trattamento tempestivo, restano ancora scarsamente considerati e conosciuti dai professionisti della salute e dalla popolazione generale (35). La presenza di una rete specifica che consenta lo scambio di informazioni e promuova una attività clinica in linea con le più recenti raccomandazioni nazionali ed internazionali, potenzia la possibilità di identificare i pazienti con dislipi-

demia primitiva severa, facilita l'accesso alla diagnosi genetica e ottimizza il percorso clinico.

La costante collaborazione tra operatori sanitari (pediatri e specialisti dell'adulto), organizzazioni di pazienti e responsabili politici risulta fondamentale per sviluppare uno standard di cura dei pazienti pediatrici ad alto rischio cardiovascolare e delle loro famiglie.

Gli Autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse.

#### RIASSUNTO

La CVD ancora oggi rappresenta la prima causa di mortalità e morbilità nell'adulto nei paesi industrializzati. L'individuazione precoce dei soggetti ad alto rischio cardio-vascolare risulta fondamentale. La diagnosi tempestiva permette infatti di avviare il prima possibile un corretto stile di vita e un'appropriate terapia ipolipemizzante. Negli anni sono stati proposte e messe in atto diverse strategie di screening. L'APP nel 2008 ha identificato i criteri per l'esecuzione di uno screening mirato ed è ancora dibattuto l'utilizzo su larga scala di uno screening universale. Come test iniziale, preferibilmente da eseguire tra i 2 e i 10 anni di età, è consigliabile la determinazione del profilo lipidico completo: colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, trigliceridi. Una volta confermata l'ipercolesterolemia, risulta fondamentale la rivalutazione della storia familiare attraverso l'anamnesi mirata alla ricerca di eventi cardio-vascolari precoci o successivi e/o ipercolesterolemia nei parenti di 1° e 2° grado. Il trattamento si basa inizialmente sulla promozione di uno stile di vita sano e una dieta prudente ipolipidica, dando enfasi alla dieta mediterranea. Per i soggetti ad alto rischio e con ipercolesterolemia severa deve essere valutato l'inizio di una terapia farmacologica. Attualmente il cardine terapeutico è rappresentato dalle statine, a cui si possono associare in combinazione le resine o l'ezetimibe. Sono raccomandate visite periodiche (semestrali/annuali) per la valutazione del profilo lipidico, per il controllo della crescita e dell'aderenza al trattamento, in particolare per coloro che svolgono attività sportiva intensa o assumono altri farmaci, al fine di mantenere una buona *compliance* alla terapia fino all'età adulta.

**Parole chiave:** *Ipercolesterolemia, Età pediatrica, Screening, Management, CVD.*

#### Bibliografia

1. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. *Eur Heart J.* 2015; 36: 2696-2705
2. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, 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.
3. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *The Lancet.* 1999; 354: 1234-1241.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and the early development of atherosclerosis. Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med.* 1998; 338: 1650-1656.
5. Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, 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.
6. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children

- with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014; 114: 307-310.
7. Wiegman A. Lipid screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20: 80.
  8. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2425-2437.
  9. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011; 128 (Suppl. 5): S213-256.
  10. Guardamagna O, Restagno G, Rolfo E, et al. The Type of LDLR Gene Mutation Predicts Cardiovascular Risk in Children with Familial Hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009; 155: 199-204.
  11. Daniels SR, Greer FR, and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics*. 2008; 122: 198-208.
  12. Averna M, Cefalù A, Casula M, et al. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atherosclerosis Supplements*. 2017; 29: 11-16.
  13. Casula M, Olmastroni E, Pirillo A, et al. Evaluation of the performance of Dutch Lipid Clinic Network score in an Italian FH population: The LIPIGEN study. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 413-418.
  14. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atherosclerosis Supplements*. 2017; 29: 17-24.
  15. Giovannini M, De Carlis S. Raccomandazioni per la prevenzione in età pediatrica dell'aterosclerosi. *Riv Ital Pediat*. 2000; 26: 13-28.
  16. Shinozaki K, Okuda M, Sasaki S, et al. Dietary fiber consumption decreases the risks of overweight and hypercholesterolemia in Japanese children. *Ann Nutr Metab*. 2015; 67: 58-64.
  17. Martino F, Martino E, Morrone F, et al. Effect of dietary supplementation with glucomannan on plasma total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolemic children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005; 15: 174-180.
  18. European Food Safety Authority: Scientific opinion on dietary reference values for carbohydrates and dietary fiber. *EFSA J*. 2010; 8: 1462.
  19. Gylling H, Plat J, Turley S, et al. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2014; 232: 346-360.
  20. Ribas SA, Sichieri R, Moreira ASB, et al. Phytosterol-enriched milk lowers LDL-Cholesterol levels in Brazilian children and adolescents: Double-blind, cross-over trial. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2017; 27: 971-977.
  21. Assmann G, Cullen P, Erbey J, et al. Plasma sitosterol elevations are associated with an increased incidence of coronary events in men: results of a nested case-control analysis of the Prospective Cardiovascular Munster (PRO-CAM) study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2006; 16: 13e21.
  22. Guardamagna O, Abello F, Baracco V, et al. The treatment of hypercholesterolemic children: Efficacy and safety of a combination of red yeast rice extract and policosanols. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2011; 21: 424-429.
  23. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, et al. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2017; 27: 2-17.
  24. Del Bo' C, Deon V, Abello F, et al. Eight-week hempseed oil intervention improves the fatty acid composition of erythrocyte phospholipids and the omega-3 index, but does not affect the lipid profile in children and adolescents with primary hyperlipidemia. *Food Res Int*. 2019; 119: 469-476.
  25. 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.
  26. Helk O, Widhalm K. Effects of a low-fat dietary regimen enriched with soy in children affected with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2020; 36: 150-156
  27. Guardamagna O, Amaretti A, Puddu PE, et al. Bifidobacteria supplementation: effects on plasma lipid profiles in dyslipidemic children. *Nutrition*. 2014; 30: 831-836.
  28. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol* 2014; 171: 309-325.
  29. Ilse KL, Wiegman A, Kusters DM, Hof M, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1547-1556
  30. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, 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.
31. Martin AC, Coakley J, Forbes DA, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a new paediatric model of care. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49: E263-E272.
  32. Ramaswami U, Humphries SE, Priestley-Barnham L, et al. Current management of children and young people with heterozygous familial hypercholesterolaemia - HEART UK statement of care. *Atherosclerosis*. 2019; 290: 1-8.
  33. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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.
  34. 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.
  35. Brett T, Qureshi N, Gidding S, et al. Screening for familial hypercholesterolaemia in primary care: Time for general practice to play its part. *Atherosclerosis*. 2018; 277: 399-406