

LIPIGEN PEDIATRICO

MIGLIORARE LA DIAGNOSI E LA GESTIONE DI BAMBINI E ADOLESCENTI AFFETTI DA IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: IL GRUPPO LIPIGEN PEDIATRICO

Improving the diagnosis and management of children and adolescents with familial hypercholesterolemia: the LIPIGEN paediatric group

MARTA GAZZOTTI¹, GIORGIA CARLUCCI¹, MANUELA CASULA^{1,2}

¹*Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università degli Studi di Milano, Milano, Italia*

²*IRCCS MultiMedica, Sesto S. Giovanni (MI), Italia*

SUMMARY

Familial dyslipidemias are a group of diseases characterized by altered levels of cholesterol, triglycerides, or combinations of both, due to genetic defects. Among them, familial hypercholesterolemia (FH) frequently occurs, determining a reduced ability of the liver to remove LDL cholesterol (LDL-c) from the circulation, with consequent accumulation of LDL-c. Early identification and initiation of drug therapy are essentials to achieve a normal life expectancy and to reduce the risk of premature events and cardiovascular mortality. However, FH remains under-diagnosed and under-treated. The identification of FH in childhood is therefore essential, though made more challenging by the lack of validated criteria and by the clinical phenotype usually less severe than in FH adults.

In this scenario, in 2018 several centers involved in the Italian LIPIGEN study decided to establish the LIPIGEN paediatric group. The LIPIGEN paediatric group considered necessary the implementation of the data collection: in fact, the evaluation of additional factors for pediatric subjects will allow not only to better investigate some aspects of the disease but also to evaluate new parameters that could be integrated into the diagnostic algorithms. Furthermore, future expectations include increasing the knowledge of pharmacological approach, management of FH pediatric patients, initiation of therapy, achievement of therapeutic goals, with a reduction in the incidence of cardiovascular events.

Key words: *Paediatric LIPIGEN, familial hypercholesterolemia, paediatric cohort, genetic dyslipidemias.*

Introduzione

Le dislipidemie familiari sono un gruppo di patologie caratterizzate da alterati livelli di colesterolo circolante, trigliceridi o combinazioni di entrambi, a causa di difetti genetici.

Tra i difetti metabolici più frequentemente ereditati ricorre l'ipercolesterolemia familiare (FH), caratterizzata da elevati livelli plasmatici di colesterolo totale (CT) e colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (c-LDL) fin dalla nascita, condizione predisponente ad un rischio molto elevato di lesioni aterosclerotiche e malattia coronarica prematura (CHD) (1).

In particolare, l'FH è un disordine autosomico dominante che, sia nella forma omozigote (HoFH) che nella forma eterozigote (HeFH), si presenta con una ridotta capacità del fegato di rimuovere c-LDL dalla circolazione con conseguente accumulo di c-LDL in circolo (2-3).

La prevalenza storica di HeFH era di 1:500, ma *report* più recenti hanno evidenziato come sia una patologia molto più diffusa rispetto a quanto ipotizzato inizialmente, arrivando ad interessare 1 soggetto su 100/200. Sulla base di tali dati, è stato stimato che siano presenti oltre 4,5 milioni di pazienti affetti da FH in Europa e 35 milioni di pazienti in tutto il mondo, di cui il 20-25% sono bambini e adolescenti (4). Anche la prevalenza della forma rara omozigote è stata rivalutata nel tempo, passando da 1:1.000.000 a 1:160.000-300.000 (5).

Nella maggior parte dei casi (85-90%), l'FH è causata da mutazioni nel gene che codifica

per il recettore delle LDL (*LDLR*), ma un fenotipo clinico simile può derivare anche da mutazioni a carico del gene codificante per l'apolipoproteina B (*APOB*) tra il 2 e il 5% di casi di FH, oppure da mutazioni *gain-of-function* nel gene della proproteina convertasi subtilisina/Kexin tipo 9 (*PCSK9*) (2-3) e, in casi più rari, da mutazioni sul gene che codifica per l'apolipoproteina E (*APOE*) (6). Ancora più raramente questa patologia, in una forma recessiva, è causata da mutazioni del gene codificante la proteina adattatrice del recettore LDL (*LDLRAP1*) (7).

Un'identificazione precoce e l'inizio di una terapia farmacologica fin dalla giovane età risultano fondamentali per raggiungere una normale aspettativa di vita e per ridurre il rischio di sviluppare eventi prematuri e la mortalità cardiovascolare. Tuttavia, l'FH rimane sotto-diagnosticata e sotto-trattata nella popolazione generale (1).

La diagnosi può essere effettuata sia dal punto di vista clinico sia mediante test genetico. Tuttavia, la valutazione della presenza delle tipiche manifestazioni cliniche di FH risulta particolarmente critica nei pazienti più giovani, poiché la limitata esposizione temporale ad elevati livelli c-LDL determina una bassa prevalenza dei segni caratteristici. Generalmente, la diagnosi fenotipica ricorre alla valutazione di parametri biochimici e clinici, quali livelli elevati di c-LDL e storia familiare positiva per livelli elevati di c-LDL o malattia coronarica prematura (CHD), presenza di xantoma tendineo e/o arco corneale prima dei 45 anni. A ciò si aggiunge la possibilità della conferma del test genetico (1).

Sebbene negli adulti, pur con dei limiti, siano disponibili algoritmi diagnostici (8), l'identificazione di FH nell'infanzia è resa più impegnativa sia dalla mancanza di criteri convalidati sia dal fenotipo clinico solitamente meno grave nelle prime decadi di vita. Xantomati e/o arco corneale, infatti, so-

Indirizzo per la corrispondenza

Marta Gazzotti
SEFAP, Dipartimento di Scienze
Farmacologiche e Biomolecolari
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretto, 9 - 20133 Milano
E-mail: marta.gazzotti@unimi.it

no raramente riscontrabili nei bambini, ad eccezione delle forme più severe di HoFH, e i livelli di c-LDL fluttuano notevolmente, ostacolando l'identificazione di *cut-off* specifici per una diagnosi tempestiva (9). In particolare, il *Dutch Lipid Clinic Network* (DLCN) *score* non è stato validato nei bambini, mentre i criteri di *Simon Broome* presentano un unico *cut-off* specifico fissato a 155 mg/dL per i soggetti al di sotto dei 16 anni, senza però discriminare ulteriormente tra le età dei soggetti pediatrici. Infine, i criteri US MedPed non considerano separatamente la fascia pediatrica, ma utilizzano un unico *cut-off* da applicare a tutti i soggetti al di sotto di 20 anni (4).

L'infanzia risulta essere il periodo ottimale non solo per formulare precocemente la diagnosi, ma anche per discriminare un possibile soggetto FH da uno non FH sulla base delle concentrazioni di c-LDL, proprio per la mancanza o minima influenza di dieta e variazioni ormonali. Dopo l'intervento dietetico, qualsiasi bambino che continua a presentare un valore di c-LDL maggiore o uguale a 190 mg/dL ha un'elevata probabilità di essere affetto da FH. Inoltre, se nella famiglia si è già verificato un evento prematuro nei parenti più prossimi e almeno un genitore presenta elevati livelli di c-LDL, è sufficiente un valore di c-LDL maggiore o uguale a 160 mg/dL a suggerire il sospetto di FH. La ricerca di varianti causative risulta a questo punto cruciale, data la modalità di trasmissione autosomica dominante della patologia, che richiede quindi la presenza della mutazione almeno in uno dei due genitori. Da ciò si evince l'importanza di ricostruire l'albero genealogico al fine di identificare se la mutazione deriva dal ramo materno, paterno o da entrambi, e procedere poi con lo *screening* negli altri familiari (4). In questo complesso scenario di identificazione e diagnosi di FH nella popolazione generale, i registri di patologia si sono rive-

lati uno strumento importante per raccogliere, sia a livello nazionale che internazionale, dati relativi a pazienti FH su larga scala provenienti da tutte le parti del mondo, al fine di migliorare le conoscenze e la consapevolezza di questa patologia, promuovere una diagnosi precoce ed un trattamento più efficace, e garantire un programma assistenziale continuo per i pazienti (10). Grazie ad iniziative a livello globale, come quella promossa dall'*European Atherosclerosis Society* nell'ambito del progetto *FH Studies Collaborations* (EAS-FHSC) (11-12), la raccolta dati è aumentata in tutto il mondo negli ultimi anni e ha mostrato la sua potenzialità nell'approfondimento delle basi genetiche della malattia, nell'indagine della correlazione genotipo-fenotipo, nell'implementazione degli algoritmi diagnostici, così da adattarli ai diversi contesti nazionali e alle diverse fasce di età della popolazione a cui devono essere applicati, nel confronto degli approcci farmacologici e dei *gap* nel trattamento sulla base delle evidenze *real-world*, che spesso discostano dai risultati dei *trial* clinici, nell'identificazione di possibili nuovi fattori in grado di modificare il rischio cardiovascolare, e nella studio di sottopopolazioni specifiche, quale ad esempio quella pediatrica su cui si stanno concentrando particolarmente le ricerche negli ultimi anni (10,13).

Il gruppo LIPIGEN pediatrico

Per quanto riguarda il contesto italiano, nel 2018 i centri specialistici coinvolti nello studio LIPIGEN (14, 15) hanno deciso di costituire il gruppo LIPIGEN pediatrico, includendo sia centri prettamente pediatrici che centri dell'adulto che occasionalmente si trovano a dover gestire pazienti FH con età inferiore ai 18 anni (10). Obiettivo primario del Gruppo è migliorare lo *screening*, la diagnosi e la gestione dei bambini e degli ado-

lescenti affetti da FH. Altri obiettivi includono l'identificazione e la proposta di modifiche e implementazioni nella raccolta, analisi e interpretazione dei dati inseriti nella scheda di raccolta elettronica (eCRF) e il confronto delle modalità di gestione e trattamento dei soggetti pediatrici su tutto il territorio italiano, al fine di proporre delle raccomandazioni che possano supportare la pratica clinica.

A luglio 2021, il gruppo LIPIGEN pediatrico includeva 31 centri LIPIGEN (Figura 1), per un totale di oltre 1600 soggetti con diagnosi clinica e/o genetica di FH.

Data la natura osservazionale dello studio, è prevista la raccolta di dati registrati nella normale pratica clinica che principalmente riguardano l'anamnesi personale, la storia familiare di malattia cardiovascolare e di dislipidemia, i risultati biochimici del profilo lipidico, il trattamento ipolipemizzante, eventuali altre patologie e trattamenti concomitanti, e i risultati del test genetico per la ricerca di mutazioni nei geni causativi.

Implementazione della raccolta dati

Così come nel paziente adulto, anche nei soggetti al di sotto dei 18 anni la raccolta dei dati viene effettuata inserendo le informazioni nella specifica eCRF di ogni paziente. Tuttavia, data la peculiarità nei pazienti FH pediatrici, ad eccezione delle forme più severe, di una bassa prevalenza delle tipiche caratteristiche fenotipiche riscontrabili negli adulti, si è ritenuto necessario implementare la eCRF con una sezione aggiuntiva di raccolta dati "Paediatric data", specifica solo per questa sottopopolazione (Figura 2).

In particolare, i dati aggiuntivi includono una raccolta più dettagliata delle informazioni relative sia alla storia familiare sia al soggetto stesso:

- Presenza di un evento CV prematuro,



Figura 1 - Distribuzione geografica dei centri LIPIGEN che hanno aderito al gruppo LIPIGEN pediatrico.

non limitata ai parenti di primo grado ma estesa anche a quelli di secondo grado. Infatti, alla giovane età dei soggetti pediatrici spesso corrisponde una giovane età degli stessi genitori, che potrebbero non aver ancora manifestato l'evento e/o essere già efficacemente trattati. Da ciò deriva l'importanza di indagare tale parametro anche nei nonni.

- Valore di c-LDL pretrattamento in entrambi i parenti di primo grado. Ciò permette di avere un quadro più completo relativo alla storia familiare del soggetto e di facilitare il processo di *screening* a cascata.
- Ingresso o meno nella pubertà. Questo parametro risulta utile per meglio approfondire l'andamento del quadro lipidico del paziente, che potrebbe registrare

Paediatric Data

***Presence of known premature CHD**

Mother Sibling
 Father Not available
 Grandmother Nobody
 Grandfather

***Pre-treatment LDL-cholesterol:**

Mother mg/dL not available mmol/L
 Father mg/dL not available mmol/L

***Puberty** ▾

***Waist circumference** cm not available

Figura 2 - Nuova sezione “Paediatric data” aggiunta in eCRF.

una momentanea diminuzione delle concentrazioni di c-LDL durante la pubertà e successivamente un nuovo rialzo.

- Misurazione della circonferenza della vita. Questo parametro può aiutare nella discriminazione di un quadro diagnostico diverso dall’ipercolesterolemia familiare, come obesità oppure sindrome metabolica.

Altre esperienze di registri di patologia

Così come il gruppo LIPIGEN pediatrico, altri gruppi di lavoro sono stati creati all’interno di registri di patologia già esistenti oppure sono stati costituiti prevedendo, tra

i criteri di inclusione, solamente i soggetti al di sotto dei 18 anni, così da focalizzarsi esclusivamente sulla fascia pediatrica. Ad esempio, recentemente all’interno del registro CASCADE-FH degli Stati Uniti è stata caratterizzata la popolazione pediatrica (16); altri registri già presenti da anni includono lo “UK National Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register”, istituito nel 2012 con l’obiettivo di raccogliere sia i dati basali che i dati di *follow up* a lungo termine di bambini affetti da FH in forma eterozigote nel Regno Unito (17), oppure il “Czech MedPedregistry”, un *network* per la gestione della popolazione pediatrica dal 1998 (18) o il “Greek Paediatric FH Register”, avviato nel 1993 (19).

Inoltre, in letteratura sono riportate anche collaborazioni internazionali che hanno permesso l'analisi di dati provenienti da *database* stato-specifici.

Ne è esempio l'“*International Paediatric FH register*” (20), che ha riportato le esperienze di diverse coorti europee includendo Norvegia, Regno Unito, Olanda, Belgio, Repubblica Ceca, Austria, Portogallo e Grecia, offrendo la possibilità di confrontare l'impatto di diversi approcci, politiche sanitarie e percorsi di cura sull'identificazione e sul trattamento di bambini e adolescenti affetti da FH in forma eterozigote. L'analisi dei dati provenienti da diverse realtà europee ha permesso, ad esempio, di identificare una certa variabilità tra i singoli Paesi per quanto riguarda l'età alla diagnosi, con un valore mediano di 3 anni in Grecia, dove da anni è presente un programma di *screening* sistematico dei valori di colesterolo in tutti i bambini attorno ai tre anni, che si discosta dai valori mediani tra 7 e 10 anni nelle altre coorti europee analizzate.

Una simile età media alla diagnosi è stata riscontrata anche nei soggetti pediatrici inclusi nel registro CASCADE (16). Altre differenze sono state identificate anche per quanto riguarda l'età di inizio del trattamento, il tipo di terapia ipolipemizzante prescritta, e la proporzione di soggetti al di sopra dei 10 anni non trattati ma con livelli di c-LDL superiori a quelli indicati dalle linee guida.

Prospettive future

I dati basali già inseriti nella eCRF stanno permettendo di caratterizzare in modo approfondito i soggetti FH LIPIGEN sia da un punto di vista clinico che molecolare, e il gran numero di soggetti sottoposti a indagini genetiche (95,7% della coorte LIPIGEN pediatrica) potrà permettere di meglio in-

dagare le correlazioni genotipo-fenotipo. Inoltre, la valutazione dei parametri aggiuntivi per i soggetti pediatrici permetterà non solo di meglio approfondire alcuni aspetti della patologia ma anche di valutare nuovi parametri che potrebbero essere integrati all'interno degli algoritmi diagnostici, così da identificare degli *score* specifici per i soggetti pediatrici con una *performance* migliore rispetto a quanto ad oggi disponibile.

Infine, numerosi aspetti potranno essere approfonditi in futuro a seguito della raccolta dei dati relativi al *follow up*. Tra questi, sicuramente l'approccio farmacologico potrà essere indagato per poter valutare la gestione dei pazienti pediatrici FH, l'inizio della terapia e gli eventuali ostacoli riscontrati nell'accettazione di un trattamento farmacologico già in giovane età, sia da parte dello stesso soggetto FH sia da parte della famiglia, così come il raggiungimento dei *goal* terapeutici e l'incidenza di eventi cardiovascolari.

Appendice 1

Coordinatrici gruppo LIPIGEN pediatrico:
Pederiva C, Capra ME

Centri coinvolti: AN-01 Sarzani R, BA-02 Sabbà C, BO-01 Borghi C, CA-01 Muntoni S, CH-01 Cipollone F, CT-01 Purrello F, CZ-01 Pujia A, FE-01 Passaro A, GE-01 Pisciotta L, ME-01 Mandraffino G, MI-01 Pellegatta F, MI-02 Mombelli G, MI-05 Pederiva C, MI-06 Werba JP, MI-07 Parati G, MO-01 Carubbi F, MO-02 Iughetti L, NA-01 Iannuzzi A, NA-02 Iannuzzo G, NA-03 Calabrò P, PA-01 Averna M, PC-01 Biasucci G, PD-01 Zambon S, PG-01 Roscini AR, RM-01 Arca M, RM-05 Del Ben M, RM-06 Bartuli A, TN-01 Citroni N, TO-01 Guardamagna O, VA-01 Maroni L, VR-01 Zenti MG

Comitato scientifico: Arca M, Averna M, Bertolini S, Calandra S, Catapano AL, Tarugi P

RIASSUNTO

Le dislipidemie familiari sono un gruppo di malattie caratterizzate da livelli alterati di colesterolo, trigliceridi o combinazioni di entrambi, a causa di difetti genetici. Tra queste, l'ipercolesterolemia familiare (FH) è caratterizzata da una ridotta capacità del fegato di rimuovere il colesterolo LDL (LDL-c) dal circolo, con un suo conseguente accumulo a livello dei vasi e accelerazione del processo aterosclerotico.

L'identificazione precoce e l'inizio della terapia farmacologica sono essenziali per raggiungere una normale aspettativa di vita e ridurre il rischio di eventi prematuri e mortalità cardiovascolare. Tuttavia, l'FH resta una condizione sotto-diagnosticata e sotto-trattata. La diagnosi fin dalla giovane età dei soggetti affetti è quindi essenziale, anche se è resa più difficile dalla mancanza di criteri convalidati e dal fenotipo clinico, tipicamente meno grave rispetto a quello dell'adulto.

In questo scenario, nel 2018 alcuni centri coinvolti nello studio italiano LIPIGEN hanno deciso di istituire il gruppo LIPIGEN pediatrico, con l'obiettivo di migliorare lo *screening*, la diagnosi e la gestione dei bambini e degli adolescenti affetti da FH. Il gruppo ha ritenuto necessario implementare la raccolta dei dati: infatti, la valutazione di fattori aggiuntivi specifici per i soggetti pediatrici permetterà non solo di indagare meglio alcuni aspetti della patologia, ma anche di valutare nuovi parametri che potrebbero essere integrati negli algoritmi diagnostici. Inoltre, le aspettative future includono l'aumento della conoscenza rispetto all'approccio farmacologico, l'età di inizio della terapia e il raggiungimento degli obiettivi terapeutici, al fine di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari in questa popolazione.

Parole Chiave: *LIPIGEN pediatrico, ipercolesterolemia familiare, coorte pediatrica, dislipidemie genetiche.*

Bibliografia

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, et al. Familial hypercholesterolemia 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(45): 3478-90a.
- Soutar AK, Naoumova RP. Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007; 4(4): 214-225.
- Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet.* 2009; 10(2): 109-121.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J.* 2015; 36(36): 2425-2437.
- Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(1): 50-67.
- Awan Z, Choi HY, Stitzel N, Ruel I, Bamimore MA, Husa R, Gagnon MH, Wang RH, Peloso GM, Hegele RA, Seidah NG, Kathiresan S, Genest J. APOE p.Leu167del mutation in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2013; 231(2): 218-222.
- Fellin R, Arca M, Zuliani G, Calandra S, Bertolini S. The history of Autosomal Recessive Hypercholesterolemia (ARH). From clinical observations to gene identification. *Gene.* 2015 15; 555(1): 23-32.
- Casula M, Olmastroni E, Pirillo A, Catapano AL. Evaluation of the performance of Dutch Lipid Clinic Network score in an Italian FH population: The LIPIGEN study. *Atherosclerosis.* 2018; 277: 413-418.
- Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents. *Vasc Health Risk Manag.* 2021; 17: 59-67.
- Gazzotti M, Casula M, Olmastroni E, Averna M, et al. How registers could enhance knowledge and characterization of genetic dyslipidaemias: The experience of the LIPIGEN in Italy and of other networks for familial hypercholesterolemia. *Atheroscler Suppl.* 2020; 42: e35-e40.
- Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D, Hovingh GK, et al. Familial hypercholesterolaemia: A global call to arms. *Atherosclerosis.* 2015; 243(1): 257-259.
- EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration, Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries - The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis.* 2018; 277: 234-255.

13. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021; S0140-6736(21)01122-3.
14. Averna M, Cefalù AB, Casula M, Noto D, et al. LIPIGEN Group. Familial hypercholesterolemia: The Italian Atherosclerosis Society Network (LIPIGEN). *Atheroscler Suppl*. 2017; 29: 11-16.
15. Pirillo A, Garlaschelli K, Arca M, Averna M, et al. Spectrum of mutations in Italian patients with familial hypercholesterolemia: New results from the LIPIGEN study. *Atheroscler Suppl*. 2017; 29: 17-24.
16. de Ferranti SD, Shrader P, Linton MF, Knowles JW, et al. Children with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data from the Cascade Screening for Awareness and Detection-FH Registry. *J Pediatr*. 2021; 229: 70-77.
17. Ramaswami U, Cooper J, Humphries SE; FH Paediatric Register Steering Group. The UK Paediatric Familial Hypercholesterolaemia Register: preliminary data. *Arch Dis Child*. 2017; 102(3): 255-260.
18. Vrablík M, Vaclová M, Tichý L, Soška V, et al. Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project. *Physiol Res*. 2017; 66(Suppl 1): S1-S9.
19. Mollaki V, Progiaris P, Drogari E. Familial Hypercholesterolemia in Greek children and their families: genotype-to-phenotype correlations and a reconsideration of LDLR mutation spectrum. *Atherosclerosis*. 2014; 237(2): 798-804.
20. Ramaswami U, Futema M, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Comparison of the characteristics at diagnosis and treatment of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia (FH) from eight European countries. *Atherosclerosis*. 2020; 292: 178-187.