

FATTORI DI RISCHIO

Lp(a) NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI: EVIDENZE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

Lp(a) in children and adolescents: current evidence and future horizon

**FEDERICA FERRANTE¹, MARIA ELENA CAPRA², GIUSEPPE BANDERALI^{1,3},
CRISTINA PEDERIVA³**

¹Università degli Studi di Milano;

²UO Pediatria e Neonatologia, Centro per le Dislipidemie Pediatriche,
Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza;

³Servizio Clinico Dislipidemie per Lo Studio e La Prevenzione dell'Aterosclerosi in Età Pediatrica,
UOC Pediatria, ASST-Santi Paolo e Carlo, Milano

SUMMARY

Lipoprotein (a) is structurally very similar to low-density lipoprotein, LDL-C and is currently recognised as a causal risk factor for cardiovascular disease and atherosclerosis in the adult population. The assessment of Lp(a) in children and adolescents is still a debated topic and in recent years several authors have attempted to characterise its role in the definition of cardiovascular risk and in the pathogenesis of atherosclerosis in childhood. From the earliest scientific descriptions of Lp(a), we have retraced some of the stages in its history, trying to focus on the main scientific evidence associated with high plasma levels of Lp(a) and ischaemic stroke, endothelial and vascular damage, up to the possible direct involvement in the pathogenesis of early atherosclerosis starting from childhood. We then delved into the plasma distribution of Lp(a) in the paediatric population and analysed the main consensus documents dealing with the determination of Lp(a). Finally, in the last part of the paper, we focused on current or very recent studies describing Lp(a) in the context of cardiovascular risk in the whole family and hypothesised a near future in which, thanks to a targeted pharmacological intervention, Lp(a) represents a target for early intervention to control the atherosclerotic process from childhood.

Keywords: *Lipoprotein (a), cardiovascular risk, children/adolescents, early atherosclerosis, ischemic stroke.*

Indirizzo per la corrispondenza

Cristina Pederiva

cristina.pederiva@asst-santipaolocarlo.it

Introduzione

La lipoproteina(a), Lp(a), è strutturalmente simile alle lipoproteine a bassa intensità, lipoproteine LDL (*Low Density Lipoprotein*), sia per la componente lipidica che per quella proteica ed è costituita da una molecola di apolipoproteina B100 e una di apolipoproteina (a) (1). La presenza di apo(a) è la sua caratteristica peculiare che determina la differenza rispetto alle lipoproteine LDL in termini di densità, mobilità

elettroforetica e peso molecolare (2, 3). Negli ultimi anni l'interesse nei confronti di Lp(a) è notevolmente aumentato e sono stati pubblicati diversi lavori che hanno approfondito il suo ruolo non solo come fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, ma anche come fattore causale di aterosclerosi. Nel 2022, la *European Atherosclerosis Society* (EAS) ha pubblicato una Consensus su Lp(a) in relazione alla aterosclerosi e alle malattie cardiovascolari dove viene sottolineata l'importanza della

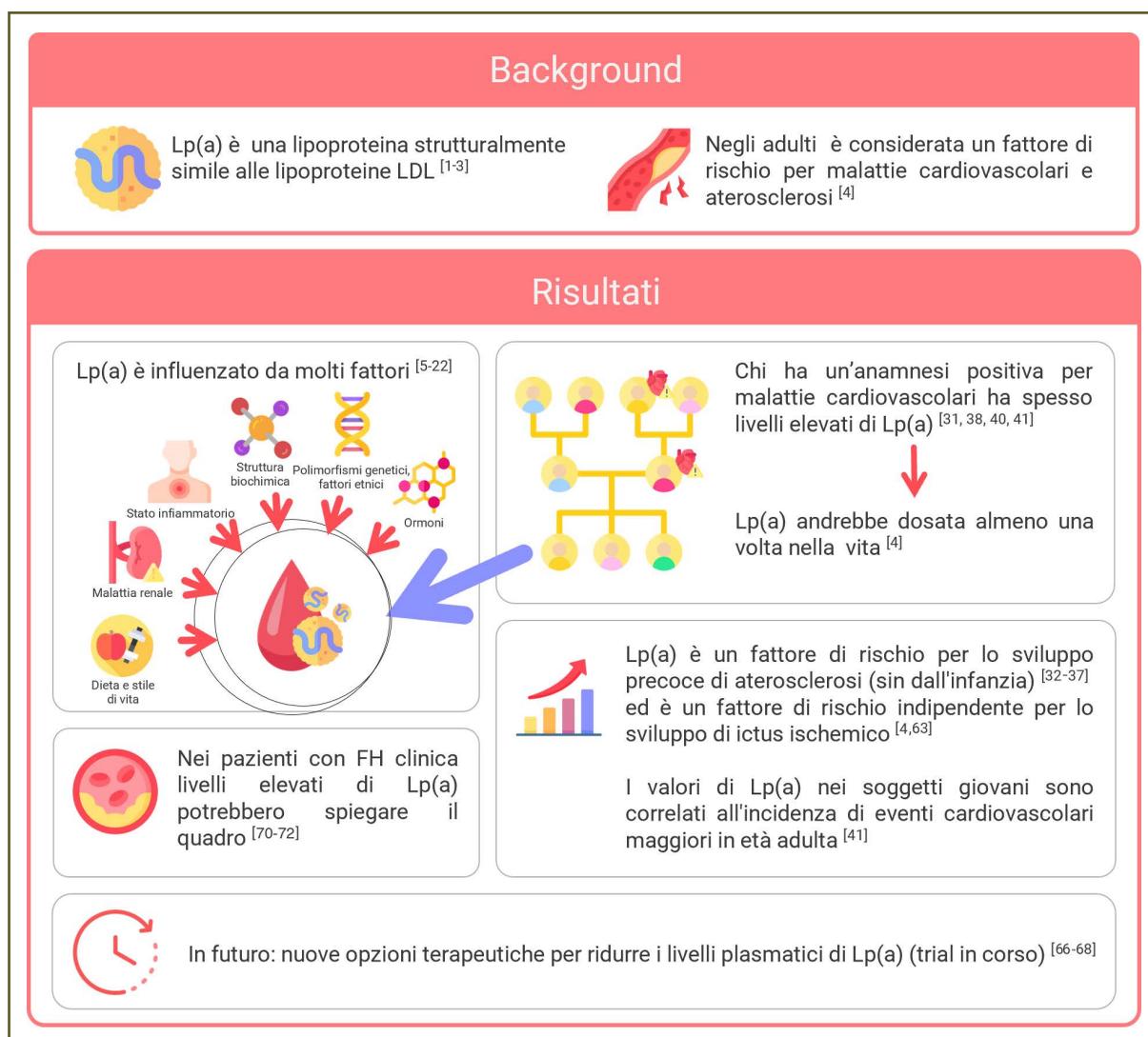


Figura 1 - Lp(a) nei bambini e negli adolescenti: evidenze attuali e prospettive future.

sua determinazione sia per una migliore e più accurata definizione del rischio cardiovascolare, sia per un eventuale trattamento quando molto elevata (4). La maggior parte degli studi su Lp(a) sono stati condotti su soggetti adulti; pertanto, sebbene ci sia stato un crescente interesse per il ruolo di Lp(a) anche nella popolazione pediatrica, molti aspetti sono ancora da esplorare. Questa revisione si propone di fornire una panoramica sull'importanza di Lp(a) nella popolazione pediatrica e di fare il punto sulle attuali conoscenze sul suo ruolo nel processo aterosclerotico e nelle malattie cardiovascolari nei bambini e negli adolescenti.

Struttura biochimica e metabolismo di Lp(a)

Lp(a) è strutturalmente simile alla plasmina e al plasminogeno: apo(a) contiene uno specifico dominio proteico chiamato “*kringle*”, che è composto da più di 80 amminoacidi (5). La componente apo(a) della particella Lp(a) è codificata dal gene LPA, situato sul braccio lungo del cromosoma 6 all'interno del locus 6q2.6-2.7 (6) e ha un'omologia superiore al 70% con il gene del plasminogeno (7). I polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) del gene LPA sono determinanti fondamentali nell'eterogeneità della molecola in quanto influenzano lo splicing dell'RNA (8). Il preciso meccanismo di azione di apo(a) è stato ampiamente studiato, ma non è stato ancora completamente chiarito: evidenze sperimentali dimostrano che essa ha un ruolo regolatorio sia nell'infiammazione che nella guarigione delle ferite, oltre ad avere un ruolo modulatore nella gestione dell'efflusso di colesterolo dalle cellule (2).

I livelli plasmatici di Lp(a) dipendono dalla velocità di sintesi epatica dell'apolipoproteina(a): il suo metabolismo è ancora in fase di studio, ma evidenze supportano l'ipotesi che apo(a) sia condotta in ambiente extracellulare legata covalentemente alle lipoproteine contenenti apo-B100, quindi prevalentemente LDL (9). Il tasso

di secrezione epatica è inferiore per le grandi isoforme di apo(a); ne consegue che in circolo si ritrovano prevalentemente le isoforme più piccole. Il catabolismo della lipoproteina (a) è sia epatico che renale, ma i livelli plasmatici della molecola non sembrano essere influenzati da tali vie metaboliche (1, 2).

Concentrazione plasmatica di Lp(a)

Il numero di copie di K-IV2 determina l'eterogeneità della dimensione di apo(a) e, di conseguenza, della stessa Lp(a). La dimensione di Lp(a) è un fattore fondamentale nel regolarne i livelli ematici (10). Studi di popolazione su larga scala hanno evidenziato che i polimorfismi del gene LPA, come rs783147, rs3798220 e rs10455872, sono fortemente associati a lesioni aterosclerotiche, aumento dello spessore medio-intimale della carotide e a compromissione della funzione endoteliale. I polimorfismi SNP a carico del gene LPA sembrano svolgere un ruolo diretto nella determinazione delle alterazioni aterosclerotiche precoci, anche se sono necessari ulteriori studi per definire meglio questa relazione (11). La concentrazione plasmatica di Lp(a) inoltre non è determinata solamente da fattori genetici, ma è influenzata anche dalla sua struttura biochimica, dalla area geografica e dalla etnia (4).

Le caratteristiche biochimiche di Lp(a) sono sicuramente un fattore importante nel determinarne la concentrazione plasmatica. In particolare, il polimorfismo della ripetizione di Kringle-IV (K-IV) spiega fino al 70% della variabilità della concentrazione di Lp(a): quando il numero di ripetizioni è inferiore al valore soglia di 23, le isoforme di apolipoproteina(a) presenti in circolo sono più piccole e la concentrazione plasmatica di Lp(a) è più elevata (12). Anche l'etnia gioca un ruolo fondamentale nella modulazione dei livelli plasmatici di Lp(a), come dimostrato in diversi studi condotti su soggetti adulti (4). Nel *Dallas Heart Study* sono stati considerati 3481 campioni di sangue di tre gruppi etnici ap-

partenenti alla popolazione di Dallas composta per il 50% da soggetti afroamericani. Gli autori hanno messo in luce che la presenza di elevati livelli ematici di fosfolipidi ossidati a funzione proinfiammatoria, di cui Lp(a) è il principale trasportatore in circolo, costituiscono una predisposizione genetica allo sviluppo di stress ossidativo e che le differenze nelle isoforme dell'apolipoproteina (a) spiegano alcune delle differenze etniche in Lp(a) osservate nella popolazione in esame (13). Nello studio *ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)*, è stata presa in esame la concentrazione plasmatica di Lp(a) e la sua relazione con la malattia coronarica e l'ictus ischemico su una coorte di 9851 soggetti adulti bianchi e 3467 neri: gli autori hanno evidenziato che i livelli plasmatici di Lp(a) sono positivamente associati a eventi coronarici e cardiaci, con una relazione molto simile in entrambi i gruppi etnici (14). Dati recenti della *UK Biobank* hanno infine messo in luce che le concentrazioni plasmatiche di Lp(a) sono significativamente differenti nelle diverse etnie, con valori medi crescenti rispettivamente nei soggetti cinesi, caucasici, dell'Asia meridionale e nei neri, ma il gradiente di rischio associato a malattia cardiovascolare risulta sovrapponibile (15).

La concentrazione plasmatica di Lp(a) sembra poter essere modificata anche da fattori non geneticamente determinati, come la dieta e lo stile di vita. Alcuni autori hanno evidenziato una influenza di lieve entità della abitudine alimentare sul livello di Lp(a), talvolta in direzione opposta rispetto a LDL-C e sottolineato che sono necessari ulteriori studi di approfondimento sull'argomento (16).

La concentrazione di Lp(a) è inoltre influenzata dagli ormoni che regolano il metabolismo delle lipoproteine, come gli ormoni sessuali, tiroidei e l'ormone della crescita (17, 18). In uno studio longitudinale condotto su donne in gravidanza, gli autori hanno concluso che c'è un aumento di due volte dei valori di Lp(a) nel corso di una gravidanza fisiologica, e ciò può avere effetto sulla fibrinolisi (19).

Anche la malattia renale cronica può condizionare i valori plasmatici di Lp(a). Nei soggetti con sindrome nefrosica, questi aumentano fino a cinque volte rispetto alla popolazione sana (20).

L'effetto dello stato infiammatorio sul metabolismo di Lp(a) è ancora argomento di dibattito. Nell'ambito di una revisione sistematica, Missala *et al.* hanno approfondito l'associazione tra Lp(a) e le malattie autoimmuni e hanno messo in evidenza che in alcune condizioni autoimmuni sono stati riscontrati anticorpi anti-Lp(a) che potrebbero spiegare un aumento dei valori plasmatici di Lp(a) con un conseguente aumento del rischio di malattia coronarica (21). Mooser *et al.* hanno invece analizzato i valori plasmatici di Lp(a) in 9 pazienti ricoverati in terapia intensiva per sepsi e 4 pazienti con ustioni estese, concludendo che nella loro coorte Lp(a) si comporta come un fattore negativo in fase acuta durante la risposta infiammatoria maggiore (22).

Lp(a) nei bambini e negli adolescenti

Il crescente interesse per Lp(a) nei bambini e negli adolescenti si è sviluppato insieme alla sua caratterizzazione e definizione genetica. Storicamente le pubblicazioni su Lp(a) in età pediatrica si concentrano soprattutto sui valori plasmatici e sull'aumento del rischio di ictus. Più recentemente, diversi lavori scientifici hanno valutato Lp(a) come un fattore di rischio per malattia cardiovascolare a partire dall'infanzia, in particolare in relazione a una storia familiare positiva per evento cardiovascolare precoce. Al contrario, solo una minoranza di studi ha approfondito il ruolo di Lp(a) nello sviluppo di aterosclerosi precoce e nel danno endoteliale e vascolare nei pazienti pediatrici.

Lp(a) e ictus ischemico

Molti studi hanno riportato un'associazione tra elevati valori plasmatici di Lp(a) e l'insor-

genza di ictus ischemico arterioso. Nel 1996 Nowak-Göttl *et al.* (23) hanno analizzato una coorte di 14 bambini considerando i valori ematici di Lp(a) in relazione al rischio di sviluppo di ictus ischemico e successivamente descritto una correlazione tra valori elevati di Lp(a) e incidenza di trombosi sia arteriosa che venosa in una coorte di 72 soggetti pediatrici (24). Alcuni anni dopo, gli stessi autori hanno discusso il ruolo di Lp(a) come fattore di rischio per l'ictus ischemico in una coorte di pazienti di età compresa tra 6 e 16 anni, concludendo che valori plasmatici di Lp(a) superiori a 30 mg/dL sono fortemente predittivi di ictus ischemico (OR 7,2, 95% CI 3.8-13.8) (25). Lo stesso anno, il gruppo di lavoro di Peynet ha descritto una coorte di giovani adulti con ictus ischemico evidenziando valori plasmatici elevati di Lp(a), ma non trovando una relazione tra l'incidenza dell'ictus e le dimensioni dell'apo(a) (26). Nel 2010 una revisione sistematica e metanalisi di studi osservazionali ha ulteriormente sostenuto Lp(a) come fattore fortemente associato a ictus ischemico e trombosi venosa nei neonati e nei bambini (27), dato supportato anche da uno studio clinico di qualche anno dopo e condotto sempre su soggetti pediatrici (28). Una metanalisi pubblicata nel 2015 su *Atherosclerosis* conferma il ruolo di Lp(a) come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di ictus ischemico, soprattutto nei soggetti giovani (29). Qualche anno dopo in una revisione sistematica e metanalisi sulla trombosi ereditaria e sull'ictus ischemico, troviamo invece che Lp(a) non è più elencato tra i fattori di rischio (30) e nella Consensus del 2022 Lp(a) non è indicato come fattore di rischio per trombosi venosa ma associata solamente ad ictus ischemico nei pazienti pediatrici (4).

Lp(a) e malattia cardiovascolare nei familiari

Nel *Bogalusa Heart Study*, uno degli studi più importanti sulla patogenesi dell'ateroscle-

rosi, Lp(a) è messa in relazione alla storia familiare positiva per infarto del miocardio in una coorte di 2438 bambini di età compresa tra 8 e 17 anni. I pazienti che avevano parenti con infarto miocardico avevano valori ematici di Lp(a) più elevati rispetto a quelli con storia familiare negativa (22,4 vs 17,1 mg/dL) e questa correlazione era più forte in coloro che avevano valori plasmatici di Lp(a) superiori a 25 mg/dL, specialmente nei soggetti caucasici. Nello stesso studio gli autori hanno inoltre evidenziato come gli appartenenti all'etnia nera avessero valori plasmatici medi di Lp(a) più elevati rispetto ai caucasici senza apparente conseguenza in termini di familiarità positiva per evento cardiovascolare e hanno concluso sottolineando l'importanza di eseguire una valutazione dei livelli plasmatici di Lp(a) nella definizione e nella stratificazione del rischio di malattia coronarica sin dall'infanzia (31). Bailleul *et al.* hanno preso in esame una coorte di 499 bambini e hanno descritto Lp(a) come un fattore di rischio fondamentale in relazione alla storia familiare positiva per malattia cardiovascolare nei nonni, concludendo che il dosaggio plasmatico di Lp(a) nei bambini è molto importante per identificare quelli con un aumentato rischio cardiovascolare (32). Diversi studi pubblicati negli anni successivi hanno confermato il ruolo di Lp(a) come fattore di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi precoce già a partire dall'infanzia anche su popolazioni più estese (32-37). Guardamagna *et al.* descrivono, in una coorte di bambini con dislipidemia familiare, una relazione positiva tra i livelli plasmatici elevati di Lp(a) e il numero di eventi cardiovascolari nell'albero familiare (38), mentre nel lavoro di Zawacky *et al.* Lp(a) viene riportata come miglior marker predittivo di malattia cardiovascolare prematura nei familiari di bambini con elevati valori plasmatici di Lp(a) rispetto al valore del colesterolo LDL (39). Nel nostro lavoro pubblicato nel 2022 abbiamo analizzato una coorte di 700 soggetti pediatrici con ipercolesterolemia familiare (FH) del registro LIPIGEN pediatrico e confer-

mato la relazione tra Lp(a) elevato nei bambini e storia familiare positiva per malattia cardiovascolare prematura (40). Infine, uno studio recente ribadisce che i valori plasmatici di Lp(a) nei soggetti giovani sono correlati ad una aumentata incidenza di eventi cardiovascolari maggiori in età adulta (41).

Lp(a) e danno vascolare nei pazienti pediatrici

Alcuni lavori hanno valutato l'associazione tra livelli plasmatici di Lp(a) e alterazioni vascolari funzionali e strutturali a partire dai primi anni di vita, con risultati talvolta contrastanti (42 - 44). Sorensen *et al.* hanno analizzato la possibile relazione tra dilatazione endotelio-dipendente e i livelli plasmatici di Lp(a) in una coorte di trenta bambini (di età compresa tra 7 e 17 anni) con ipercolesterolemia familiare (FH). Sono state riscontrate alterazioni patologiche della funzione endoteliale a partire dall'infanzia, con una correlazione diretta con i valori plasmatici di Lp(a) (42). Tali alterazioni sono state rilevate anche da altri autori come Lapinleimu *et al.* (45) e di Qayum *et al.* (37). Nel *Young Finns Study*, pietra miliare tra gli studi sul rischio cardiovascolare, Lp(a) è stato valutato come possibile fattore di rischio per lo sviluppo di aterosclerosi nei giovani attraverso studi epidemiologici e di randomizzazione mendeliana, senza evidenziare di alcuna correlazione diretta tra valori di Lp(a) e aterosclerosi precoce (46). Allo stesso modo, una recente analisi retrospettiva condotta in Austria su 113 bambini e adolescenti affetti da ipercolesterolemia di età compresa tra 1 e 18 anni, non ha evidenziato alcuna relazione statisticamente significativa tra lo z-score dello spessore medio-intimale (IMT) e i valori plasmatici di Lp(a) (47). Al contrario, altri lavori scientifici hanno supportato la correlazione tra valori plasmatici di Lp(a) e danno vascolare sin dall'infanzia. Kosmeri *et al.* hanno valutato Lp(a) in una coorte di 100 bambini e adolescenti con dislipidemia (di età compresa tra 7 e 16

anni) e hanno riportato che l'alterazione della funzione endoteliale dell'arteria brachiale (valutata mediante FMD, la dilatazione mediata dal flusso) era associata in modo indipendente ad alti livelli plasmatici di Lp(a) a partire dai dieci anni di età (48). De Boer *et al.* hanno recentemente confermato l'associazione tra i valori plasmatici di Lp(a) e lo spessore medio-intimale nei bambini con ipercolesterolemia familiare (214 soggetti di età compresa tra 8 e 18 anni, valutati in uno studio di follow-up di 20 anni), e hanno sottolineato l'importanza di determinare il valore di Lp(a) a partire dall'infanzia, in modo da individuare precocemente e tempestivamente i soggetti a più alto rischio di malattia cardiovascolare (49).

Valori di Lp(a) nei bambini e negli adolescenti

Nel documento di Consenso EAS del 2022 viene riportato che il gene LPA completa la sua piena espressione all'età di circa 2 anni, mentre i livelli plasmatici di Lp(a) raggiungono un valore stabile all'età di 5 anni di vita (4). Uno dei primi studi pubblicati su questo argomento confronta i livelli plasmatici di Lp(a) di 44 neonati nati a termine con quelli di soggetti adulti sani, evidenziando che i valori di Lp(a) nei neonati sono considerevolmente più bassi rispetto a quelli degli adulti (50). Alcuni studi successivi hanno valutato Lp(a) alla nascita, trovando che il valore è correlato all'età gestazionale (51) e all'etnia (52, 53) e confermando una distribuzione asimmetrica dei livelli plasmatici di Lp(a) nei pazienti pediatrici, come già riportato nella popolazione adulta (54). Wood *et al.* hanno valutato i valori plasmatici di Lp(a) alla nascita, nei primi giorni e nei primi mesi di vita in una coorte di 220 neonati, rilevando una debole correlazione con i valori di Lp(a) alla nascita e quella nei primi giorni e una tendenza all'aumento della concentrazione plasmatica nei primi mesi di vita (55). Nello studio *STRIP*, i valori plasmatici di Lp(a) sono stati valutati in una

popolazione di bambini di età inferiore ai 4 anni (430 bambini di età compresa tra 6 e 36 mesi) con determinazioni eseguite a 7, 13, 24 e 36 mesi. I valori di Lp(a) a 7 mesi correlavano molto bene con quelli riscontrati a 36 mesi, mettendo in luce una buona stabilità dei livelli plasmatici di Lp(a), in particolare per valori molto bassi e molto elevati (56). Questa tendenza è stata confermata anche da studi più recenti: nello studio *COMPARE*, il valore plasmatico di Lp(a) è stato valutato in una coorte di 450 neonati della popolazione di Copenaghen. Se si considerano i valori di Lp(a) del sangue cordonale (campione venoso) e i valori a 2 e 15 mesi, questi aumentano con l'età; i valori di Lp(a) nel sangue cordonale sono coerenti con quelli valutati alla nascita, mentre la correlazione è più debole se si considerano campioni prelevati a 2 e 15 mesi. Questa correlazione diventa invece più forte quando i valori plasmatici di Lp(a) alla nascita sono >90° percentile; gli autori concludono indicando che valori di Lp(a) superiori a 90° percentile alla nascita possono identificare i neonati a rischio di sviluppare valori plasmatici elevati di Lp(a) negli anni successivi (57). De Boer *et al.*, riportano un aumento del valore di Lp(a) all'aumentare dell'età in una coorte di bambini e adolescenti affetti da dislipidemia e suggeriscono la necessità di un'ulteriore determinazione dei valori plasmatici di Lp(a) nella vita adulta (58).

Lp(a) e documenti di consenso per l'età pediatrica

Le indicazioni specifiche per la determinazione di Lp(a) in bambini e adolescenti risultano ancora poco codificate anche se i documenti di consenso più recenti sono complessivamente concordi sull'importanza della sua misurazione in condizioni di aumentato rischio cardiovascolare nell'infanzia.

Uno dei primi documenti che tratta il rischio cardiovascolare in bambini ed adolescenti risale al 1992 ed è principalmente foca-

lizzato sulla messa in evidenza di come l'ipercolesterolemia LDL sia fattore di rischio cardiovascolare su base familiare, di come lipidi e lipoproteine in età pediatrica siano predittivi del profilo lipoproteico dell'adulto e sull'importanza di identificare i soggetti con ipercolesterolemia il più precocemente possibile; in esso manca una indicazione specifica per Lp(a) (59). Nel documento storico del 2011 che si propone come linea guida specifica per la salute cardiovascolare di bambini e adolescenti troviamo invece citata anche Lp(a) con l'indicazione a misurarla già in età pediatrica nei soggetti con stroke emorragico e ischemico e nei soggetti giovani con una storia familiare positiva per malattia cardiovascolare non ascrivibile ai fattori di rischio classici (60). Nel documento americano NLA del 2015 la determinazione plasmatica di Lp(a) non viene consigliata di routine, ma soltanto nei soggetti giovani con ipercolesterolemia familiare (FH) clinica o genetica, nei soggetti con storia familiare positiva per malattia cardiovascolare o con storia personale di stroke emorragico o ischemico (61). Nel documento europeo dello stesso anno, specifico per la diagnosi e il trattamento di bambini e adolescenti affetti da FH, la misurazione di Lp(a) viene indicata nei bambini e adolescenti con storia familiare positiva per morte su base cardiovascolare e in quelli con FH, come fattore di rischio aggiuntivo per una migliore stratificazione del rischio (62). Nel documento della AHA del 2019, Lp(a) viene menzionata come un marcatore utile ad identificare i pazienti giovani con FH con rischio molto elevato di malattia cardiovascolare precoce (CVD precoce) e troviamo anche l'indicazione a modulare in senso positivo tutti gli altri fattori di rischio, compreso LDL-C, per ridurre il rischio associato a Lp(a) elevata (63). In un altro documento di consenso americano dello stesso anno (NLA 2019) vengono indicate con maggiore dettaglio le categorie di soggetti giovani (età <20 anni) in cui valutare il valore di Lp(a): soggetti con FH (clinica o ge-

netica), soggetti con storia familiare positiva per malattia cardiovascolare precoce, soggetti con storia di stroke ischemico senza causa identificata, soggetti con genitori o fratelli portatori di Lp(a) elevata. Viene inoltre indicata la necessità della messa in atto dello screening a cascata inversa quando identifichiamo un bambino con Lp(a) elevato e ribadita l'indicazione di un intervento precoce ed efficace sugli altri fattori di rischio modificabili (64). Nel documento europeo del 2022 ESC/EAS la determinazione di Lp(a) viene raccomandata nei soggetti giovani quando è presente una storia personale di stroke ischemico o una familiarità per malattia cardiovascolare precoce; viene inoltre sottolineata la necessità di ripetere la determinazione in più occasioni dell'arco della vita in virtù di un possibile aumento del valore in età adulta (4). Nel recente documento americano del 2024 ritroviamo una indicazione più dettagliata e specifica per la popolazione pediatrica (età <18 anni): viene ribadita la stretta associazione tra Lp(a) elevato e stroke ischemico e indicato uno screening per Lp(a) nei bambini ad alto rischio cardiovascolare (*Tabella 1*); viene inoltre caldeggiato lo screening a cascata inversa, a partire dal bambino con valori elevati di Lp(a) verso tutti i componenti della famiglia e sottolineata l'importanza di eseguire più di una misurazione in età pediatrica in accordo con le recenti evidenze che ne dimostrano un aumento plasmatico anche nelle prime decenni di vita (58, 65).

Tabella 1 - Determinazione di Lp(a) in soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Screening selettivo nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, in particolare in bambini e adolescenti con:

- Ipercolesterolemia familiare (clinica o genetica)
- Stroke ischemico a causa non identificata
- Parente di primo grado con evento cardiovascolare precoce
(<55 anni per gli uomini, <60 anni per le donne)
- Parente di primo grado con Lp(a) elevato

Lp(a): presente e futuro

Negli ultimi anni, grazie allo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche (66-68), l'interesse per Lp(a) è cresciuto costantemente e molti lavori scientifici ne hanno confermato il ruolo come fattore di rischio per malattia coronarica e aterosclerosi precoce. Sagris *et al.* hanno considerato le caratteristiche e le differenze dell'infarto del miocardio in soggetti giovani e anziani: livelli elevati di Lp(a) emergono come fattore di rischio causale per la malattia, soprattutto nei pazienti giovani (69). Olmastroni *et al.* hanno elegantemente evidenziato come il genotipo di Lp(a) influenza la diagnosi clinica di FH e hanno sottolineato l'importanza della valutazione dei valori plasmatici di Lp(a) nel contesto di una corretta diagnosi (70). Nel breve commento di Averna *et al.* Lp(a) viene addirittura descritta come possibile causa genetica di ipercolesterolemia familiare nei bambini e negli adolescenti (71) e nel lavoro di De Boer *et al.* viene dettagliatamente riportata la distribuzione dei valori plasmatici di Lp(a) nei bambini con sospetta ipercolesterolemia familiare con evidenza di valori più elevati nei soggetti con diagnosi clinica di FH suggerendo un ruolo causale di Lp(a) nei bambini con diagnosi clinica quando non sia stata evidenziata una variante genetica causativa sui principali geni associati a FH (72). Reeskamp *et al.* hanno recentemente analizzato i valori plasmatici di Lp(a) in un'ampia popolazione di soggetti con valori elevati di Lp(a) (dati provenienti da studi della *UK Biobank* e coppie casuali di soggetti non imparentati), mettendo in relazione tali livelli con quelli dei parenti di primo e secondo grado ed evidenziando una forte correlazione tra valori elevati di Lp(a) nei soggetti considerati e valori elevati di Lp(a) non solo nei parenti di primo, ma anche di secondo grado (73). Diversi lavori scientifici confermano l'importanza di misurare Lp(a) (74), sia in un contesto di screening a cascata messo in atto per la diagnosi di FH (75) sia come screening a cascata indipendente condotto per la diagnosi

precoce di soggetti con valori elevati di Lp(a) (76) o addirittura come valutazione precoce (pediatrica o nel giovane adulto) di un marker specifico per un rischio futuro (41). Dopo la pubblicazione del Consensus EAS 2022 (4) Lp(a) è stata riconosciuta sia come fattore di rischio che come fattore causale di malattia cardiovascolare e tutti i principali documenti di consenso successivi sia per adulto che per bam-

bini e adolescenti concordano sull'importanza della sua determinazione nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (77-79).

Nel prossimo futuro saranno disponibili nuove opzioni terapeutiche specifiche per ridurre i livelli plasmatici di Lp(a) e saremo in grado di dare un ulteriore concreto contributo nella prevenzione dell'aterosclerosi e nel suo trattamento precoce.

RIASSUNTO

La lipoproteina (a) è strutturalmente molto simile alle lipoproteine a bassa densità, lipoproteine LDL (*Low Density Lipoprotein*), ed è attualmente riconosciuta come fattore di rischio e concausa per malattie cardiovascolari e aterosclerosi nella popolazione adulta. La valutazione di Lp(a) nei bambini e negli adolescenti è un argomento ancora dibattuto e negli ultimi anni diversi autori hanno cercato di caratterizzarne il ruolo nella definizione del rischio cardiovascolare e nella patogenesi della aterosclerosi a partire dall'infanzia. Partendo dalle prime descrizioni scientifiche di Lp(a) abbiamo ripercorso alcune tappe della storia di Lp(a) cercando di focalizzare l'attenzione sulle principali evidenze associate ad elevati livelli plasmatici di Lp(a) e stroke ischemico, danno endoteliale e vascolare fino al possibile coinvolgimento diretto nella patogenesi della aterosclerosi precoce a partire dall'età pediatrica. Abbiamo poi approfondito la distribuzione plasmatiche di Lp(a) nella popolazione pediatrica ed analizzato i principali documenti di consenso che trattano la determinazione di Lp(a). Nell'ultima parte del lavoro ci siamo infine soffermati sugli studi attuali o molto recenti che descrivono Lp(a) nell'ambito del rischio cardiovascolare dell'intera famiglia e ipotizzato un prossimo futuro in cui, grazie ad un intervento farmacologico mirato, Lp(a) rappresenti un obiettivo di intervento precoce di controllo del processo aterosclerotico già a partire dall'infanzia.

Parole chiave: *Lipoproteina (a), rischio cardiovascolare, bambini/adolescenti, aterosclerosi precoce, stroke ischemico.*

Bibliografia

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J.* 31: 2844-2853, 2010.
2. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules.* 28: 969, 2023.
3. Utermann G, Menzel HJ, Kraft HG, et al. Lp(a) glycoprotein phenotypes. Inheritance and relation to Lp(a)-lipoprotein concentrations in plasma. *Journal of Clinical Investigation.* 80: 458-465, 1987.
4. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference B et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 43: 3925-3946, 2022.
5. Koschinsky ML, Beisiegel U, Henne-Bruns D, Eaton DL, et al. Apolipoprotein(a) size heterogeneity is related to variable number of repeat sequences in its mRNA. *Biochemistry.* 29: 640-644, 1990.
6. Frank S, Klisak I, Sparkes RobertS, et al. The apolipoprotein(a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet.* 79, 1988.
7. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature.* 330: 132-137, 1987.
8. Zysow BR, Lindahl GE, Wade DP, et al. C/T Polymorphism in the 5' Untranslated Region of the Apolipoprotein(a) Gene Introduces an Upstream ATG and Reduces In Vitro Translation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 15: 58-64, 1995.
9. Rader DJ, Cain W, Ikewaki K, et al. The inverse association of plasma lipoprotein(a) concentrations with apolipoprotein(a) isoform size is not due to differences in Lp(a) catabolism but to differences in production rate. *Journal of Clinical Investigation.* 93: 2758-2763, 1994.
10. Utermann G. The Mysteries Of Lipoprotein(a). *Science* (1979). 246: 904-910, 1989.
11. Kivimäki M, Magnussen CG, Juonala M, et al. Conventional and Mendelian randomization analyses sug-

- gest no association between lipoprotein(a) and early atherosclerosis: the Young Finns Study. *Int J Epidemiol.* 40: 470-478, 2011.
12. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med.* 273: 6-30, 2013.
 13. Tsimikas S, Clopton P, Brilakis ES, et al. Relationship of Oxidized Phospholipids on Apolipoprotein B-100 Particles to Race/Ethnicity, Apolipoprotein(a) Isoform Size, and Cardiovascular Risk Factors. *Circulation.* 119: 1711-1719, 2009.
 14. Virani SS, Brautbar A, Davis BC, et al. Associations Between Lipoprotein(a) Levels and Cardiovascular Outcomes in Black and White Subjects. *Circulation.* 125: 241-249, 2012.
 15. Patel AP, Wang M, Pirruccello JP, et al. Lp(a) (Lipoprotein[a]) Concentrations and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 41: 465-474, 2021.
 16. Enkhmaa B, Petersen KS, Kris-Etherton PM, Berglund L. Diet and Lp(a): Does Dietary Change Modify Residual Cardiovascular Risk Conferred by Lp(a)? *Nutrients.* 12: 2024, 2020.
 17. Kotwal A, Cortes T, Genere N, et al. Treatment of Thyroid Dysfunction and Serum Lipids: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 105: 3683-3694, 2020.
 18. Edén S, Wiklund O, Oscarsson J, et al. Growth hormone treatment of growth hormone-deficient adults results in a marked increase in Lp(a) and HDL cholesterol concentrations. *Arterioscler Thromb.* 13: 296-301, 1993.
 19. Sattar N, Clark P, Greer IA, et al. Lipoprotein (a) levels in normal pregnancy and in pregnancy complicated with pre-eclampsia. *Atherosclerosis.* 148: 407-411, 2000.
 20. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, et al. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 65: 606-612, 2004.
 21. Missala I, Kassner U, Steinhagen-Thiessen E. A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein(a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. *Int J Rheumatol.* 2012: 1-10, 2012.
 22. Mooser V, Berger MM, Tappy L, et al. Major Reduction in Plasma Lp(a) Levels During Sepsis and Burns. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20: 1137-1142, 2000.
 23. Nowak-Göttl U, Sträter R, Dübbers A, et al. Ischaemic stroke in infancy and childhood: role of the Arg506 to Gln mutation in the factor V gene. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 7: 684-688, 1996.
 24. Nowak-Göttl U, Debus O, Findeisen M, et al. Lipoprotein (a): Its Role in Childhood Thromboembolism. *Pediatrics.* 99: e11-e11, 1997.
 25. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood.* 94: 3678-3682, 1999.
 26. Peynet J, Beaudoux JL, Woimant F, et al. Apolipoprotein(a) size polymorphism in young adults with ischemic stroke. *Atherosclerosis.* 142: 233-239, 1999.
 27. Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, et al. Impact of Thrombophilia on Risk of Arterial Ischemic Stroke or Cerebral Sinovenous Thrombosis in Neonates and Children. *Circulation.* 121: 1838-1847, 2010.
 28. Sultan SM, Schupf N, Dowling MM, et al. Review of Lipid and Lipoprotein(a) Abnormalities in Childhood Arterial Ischemic Stroke. *International Journal of Stroke.* 9: 79-87, 2014.
 29. Nave AH, Lange KS, Leonards CO, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis.* 242: 496-503, 2015.
 30. Chiasakul T, De Jesus E, Tong J, et al. Inherited Thrombophilia and the Risk of Arterial Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 8, 2019.
 31. Srinivasan SR, Dahlen GH, Jarpa RA, et al. Racial (black-white) differences in serum lipoprotein (a) distribution and its relation to parental myocardial infarction in children. Bogalusa Heart Study. *Circulation.* 84: 160-167, 1991.
 32. Bailleul S, Couderc R, Rossignol C, et al. Lipoprotein(a) in childhood: relation with other atherosclerosis risk factors and family history of atherosclerosis. *Clin Chem.* 41: 241-245, 1995.
 33. Dirisamer A, Widhalm K. Lipoprotein(a) as a potent risk indicator for early cardiovascular disease. *Acta Paediatr.* 91: 1313-1317, 2002.
 34. Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S, et al. Family History and Cardiovascular Risk in Familial Hypercholesterolemia. *Circulation.* 107: 1473-1478, 2003.
 35. Gaeta G, Cuomo S, Capozzi G, et al. Lipoprotein(a) levels are increased in healthy young subjects with parental history of premature myocardial infarction. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases.* 18: 492-496, 2008.
 36. Dirisamer A, Widhalm H, Aldover-Macasaet E, et al. Elevated Lp(a) with a small apo(a) isoform in children: risk factor for the development of premature coronary artery disease. *Acta Paediatr.* 97: 1653-1657, 2008.
 37. Qayum O, Alshami N, Ibezim CF, et al. Lipoprotein (a): Examination of Cardiovascular Risk in a Pediatric Referral Population. *Pediatr Cardiol.* 39: 1540-1546, 2018.
 38. Guardamagna O, Abello F, Anfossi G, Pirro M. Lipoprotein(a) and Family History of Cardiovascular Disease in Children with Familial Dyslipidemias. *J Pediatr.* 159: 314-319, 2011.
 39. Zawacki AW, Dodge A, Woo KM, et al. In pediatric familial hypercholesterolemia, lipoprotein(a) is more predictive than LDL-C for early onset of cardiovascular disease in family members. *J Clin Lipidol.* 12: 1445-1451, 2018.
 40. Pederiva C, Capra ME, Biasucci G, et al. Lipopro-

- tein(a) and family history for cardiovascular disease in paediatric patients: A new frontier in cardiovascular risk stratification. Data from the LIPIGEN paediatric group. *Atherosclerosis*. 349: 233-239, 2022.
41. Raitakari O, Kartiosuo N, Pahkala K, et al. Lipoprotein(a) in Youth and Prediction of Major Cardiovascular Outcomes in Adulthood. *Circulation*. 147: 23-31, 2023.
 42. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, et al. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *Journal of Clinical Investigation*. 93: 50-5, 1994.
 43. Schlaich MP, John S, Langenfeld MRW, et al. Does Lipoprotein(a) Impair Endothelial Function? *J Am Coll Cardiol*. 31: 359-365, 1998.
 44. Vlahos AP, Naka KK, Bechlioulis A, et al. Endothelial Dysfunction, But Not Structural Atherosclerosis, Is Evident Early in Children With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Pediatr Cardiol*. 35: 63-70, 2014.
 45. Lapinleimu J, Raitakari OT, Lapinleimu H, et al. High Lipoprotein(a) Concentrations Are Associated with Impaired Endothelial Function in Children. *J Pediatr*. 166: 947-952.e2, 2015.
 46. Kivimäki M, Magnussen CG, Juonala M, et al. Conventional and Mendelian randomization analyses suggest no association between lipoprotein(a) and early atherosclerosis: the Young Finns Study. *Int J Epidemiol*. 40: 470-478, 2011.
 47. Helk O, Böck A, Stefanutti C, Widhalm K. Lp(a) does not affect intima media thickness in hypercholesterolemic children - a retrospective cross sectional study. *Atherosclerosis Plus*. 51: 1-7, 2023.
 48. Kosmeri C, Milionis H, Vlahos AP, et al. The impact of dyslipidemia on early markers of endothelial and renal dysfunction in children. *J Clin Lipidol*. 15: 292-300, 2021.
 49. de Boer LM, Wiegman A, Kroon J, et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolaemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 11: 667-674, 2023.
 50. Strobl W, Widhalm K, Kostner G, Pollak A. Serum apolipoproteins and lipoprotein (a) during the first week of life. *Acta Paediatr*. 72: 505-509, 1983.
 51. Van Biervliet JP, Labeur C, Michiels G, et al. Lipoprotein(a) profiles and evolution in newborns. *Atherosclerosis*. 86: 173-181, 1991.
 52. Rifai N, Heiss G, Doetsch K. Lipoprotein(a) at birth, in blacks and whites. *Atherosclerosis*. 92: 123-129, 1992.
 53. Wilcken DEL, Xing Li Wang, Dudman NPB. The relationship between infant and parent Lp(a) levels. *Chem Phys Lipids*. 67-68: 299-304, 1994.
 54. Schumacher M, Keßler A, Meier A, et al. Lipoprotein(a) Concentrations in Cord and Capillary Blood from Newborns and in Serum from In-Patient Children, Adolescents and Adults. *cclm*. 32: 341-348, 1994.
 55. Wood WG, Schumacher M, Weigert S. (Apo)lipoprotein(a) Concentrations at Birth and in the First Days and Months of Life - Studies on the Distribution of Serum Levels and the Predictive Value of Measurements Made at this Time. *cclm*. 33: 139-146, 1995.
 56. Routi T, Rönnemaa T, Viikari JSA, et al. Tracking of Serum Lipoprotein (a) Concentration and Its Contribution to Serum Cholesterol Values in Children from 7 to 36 Months of Age in the STRIP Baby Study. *Ann Med*. 29: 541-547, 1997.
 57. Strandkjær N, Hansen MK, Nielsen ST, et al. Lipoprotein(a) Levels at Birth and in Early Childhood: The COMPARE Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 107: 324-335, 2022.
 58. de Boer LM, Hof MH, Wiegman A, et al. Lipoprotein(a) levels from childhood to adulthood: Data in nearly 3,000 children who visited a pediatric lipid clinic. *Atherosclerosis*. 349: 227-232, 2022.
 59. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 89: 495-501, 1992.
 60. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary Report. *Pediatrics*. 128: S213-S256, 2011.
 61. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 9: S1-S122.e1, 2015.
 62. 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*. 36: 2425-2437, 2015.
 63. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular Risk Reduction in High-Risk Pediatric Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 139, 2019.
 64. Wilson DP, Jacobson TA, Jones PH, et al. Use of Lipoprotein(a) in clinical practice: A biomarker whose time has come. A scientific statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*. 13: 374-392, 2019.
 65. Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *J Clin Lipidol*. 18: e308-e319, 2024.
 66. Tsimikas S, Fazio S, Ferdinand KC, et al. NHLBI Working Group Recommendations to Reduce Lipoprotein(a)-Mediated Risk of Cardiovascular Disease and Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 71: 177-192, 2018.
 67. Assessing the Impact of Lipoprotein (a) Lowering With Pelacarsen (TQJ230) on Major Cardiovascular

- Events in Patients With CVD (Lp[a]HORIZON). ClinicalTrials.govIdentifier: NCT04023552. Updated May 16, 2024. Accessed July 10th 2024.
68. Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN[a])-Outcomes Trial. ClinicalTrials.govIdentifier: NCT05581303. Updated April 4, 2024. Accessed July 10th 2024.
 69. Sagris M, Antonopoulos AS, Theofilis P, et al. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 118: 2281-2292, 2022.
 70. Olmastroni E, Gazzotti M, Averna M, et al. Lipoprotein(a) Genotype Influences the Clinical Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*. 12, 2023.
 71. Averna MR, Cefalù AB. Lp(a): a genetic cause of clinical FH in children. *Eur Heart J*. 44: 1429-1431, 2023.
 72. de Boer LM, Hutten BA, Zwinderman AH, Wiegman A. Lipoprotein(a) levels in children with suspected familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study. *Eur Heart J*. 44: 1421-1428, 2023.
 73. Reeskamp LF, Tromp TR, Patel AP, et al. Concordance of a High Lipoprotein(a) Concentration Among Relatives. *JAMA Cardiol*. 8: 1111, 2023.
 74. Khoury M, Clarke SL. The Value of Measuring Lipoprotein(a) in Children. *Circulation*. 147: 32-34, 2023.
 75. Ellis KL, Pérez de Isla L, Alonso R, et al. Value of Measuring Lipoprotein(a) During Cascade Testing for Familial Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 73: 1029-1039, 2019.
 76. Chakraborty A, Pang J, Chan DC, et al. Cascade testing for elevated lipoprotein(a) in relatives of probands with familial hypercholesterolaemia and elevated lipoprotein(a). *Atherosclerosis*. 349: 219-226, 2022.
 77. Catapano AL, Daccord M, Damato E, et al. How should public health recommendations address Lp(a) measurement, a causative risk factor for cardiovascular disease (CVD)? *Atherosclerosis*. 349: 136-143, 2022.
 78. Loh WJ, Pang J, Chakraborty A, et al. Cascade testing of children and adolescents for elevated Lp(a) in pedigrees with familial hypercholesterolaemia. *J Clin Lipidol*. 18: e33-e37, 2024.
 79. Reyes-Soffer G, Yeang C, Michos ED, et al. High lipoprotein(a): Actionable strategies for risk assessment and mitigation. *Am Journal of Prev Cardiol*. 18: 100651, 2024.