

PREVENZIONE

FAMILY-SCREEN: UN NUOVO MODELLO DI IDENTIFICAZIONE PRECOCE DEI BAMBINI A RISCHIO DI IPERCOLESTEROLEMIA SEVERA ATTRAVERSO L'ANAMNESI FAMILIARE

FAMILY-SCREEN: a new model for early identification of children at risk of severe hypercholesterolemia through family history

**MARIA ELENA CAPRA^{1,2}, MANUELA CASULA^{3,4}, FEDERICA GALIMBERTI⁴,
ANGELINA PASSARO⁵, CRISTINA PEDERIVA⁶**

¹Centro per le Dislipidemie Pediatriche, Unità di Pediatria e Neonatologia,
Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza, Italia;

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma;

³Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche
e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti" (DiSFeB), Università degli Studi di Milano;

⁴IRCCS Multimedica, Sesto san Giovanni, Milano;

⁵Centro per lo Studio e il Trattamento delle Malattie Metaboliche, dell'Aterosclerosi e della Nutrizione
Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara – Arcispedale Sant'Anna, Ferrara, Italia;

⁶Struttura Complessa di Pediatria, Servizio Clinico per le Dislipidemie, Studio e Prevenzione
dell'Aterosclerosi in Età Pediatrica, ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

SUMMARY

Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common genic lipid disorder in childhood, yet remains markedly underdiagnosed despite clear evidence that early detection and treatment can prevent premature atherosclerotic cardiovascular disease. Diagnostic challenges in pediatric age – such as lipid variability, the absence of clinical signs, and the inapplicability of adult diagnostic scores – highlight the central role of a structured family history, including both first- and second-degree relatives, to uncover high-risk families.

Indirizzi per la corrispondenza

Maria Elena Capra - m.capra@ausl.pc.it
Cristina Pederiva - cristina.pederiva@asst-santipaolocarlo.it

Building on international recommendations and Italian experience from the LIPIGEN network, the FAMILY-SCREEN study aims to provide a simple, reproducible, and territory-integrated model to identify children aged 5–10 years at risk of severe hypercholesterolemia. The study follows a prospective multicenter observational design and leverages a coordinated cascade enrollment process: each LIPIGEN specialist center, through its Principal Investigator, recruits and supports local primary care pediatricians, who in turn administer a standardized family-history questionnaire during routine well-child visits.

The questionnaire enables rapid risk stratification based on the number of positive responses within each parental lineage, guiding recommendations for referral to specialist centers. Participation is voluntary, and no additional clinical procedures are introduced. The recent expansion of the protocol from three pilot centers to eleven additional sites strengthens the study's potential to harmonize early detection practices across Italy. FAMILY-SCREEN represents a pragmatic pathway to enhance pediatric FH recognition and foster collaboration between community pediatrics and specialist lipid clinics.

Parole chiave: *Ipercolesterolemia familiare, Screening pediatrico, Storia familiare, Rischio cardiovascolare.*

Introduzione

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è la più comune malattia monogenica del metabolismo lipidico nei bambini e negli adolescenti, con una prevalenza stimata di circa 1:250-300 nella popolazione generale. È caratterizzata da un marcato incremento del colesterolo LDL fin dai primi anni di vita e da un processo aterosclerotico accelerato, con eventi cardiovascolari che possono manifestarsi già in giovane età se la condizione non viene riconosciuta e trattata in modo adeguato (1, 2).

Numerosi studi hanno dimostrato come la diagnosi e il trattamento precoci, iniziati in età pediatrica, consentano di ridurre in modo significativo il rischio cardiovascolare in età adulta, “guadagnando” anni o decenni di vita libera da eventi (3). Nonostante questa evidenza, la FH rimane ampiamente sotto-diagnosticata in tutto il mondo: si stima che solo una piccola quota dei soggetti affetti venga identificata prima dell'età adulta (4).

In età pediatrica la diagnosi presenta criticità specifiche: i livelli lipidici possono essere più variabili, l'esposizione cumulativa all'LDL-C è ancora limitata e i criteri clinici sviluppati per l'adulto (come il Dutch Lipid Clinic Network score) non sono validati nei bambini. Inoltre, i segni clinici classici (xantomi, xantelasmi) sono rari nei più piccoli, e la storia personale di

eventi cardiovascolari è per definizione assente. In questo scenario, l'anamnesi familiare mirata, che include non solo i genitori ma anche i parenti di secondo grado, diventa uno strumento centrale per far emergere i nuclei familiari ad alto rischio (5).

A livello internazionale sono stati proposti diversi modelli di screening per la FH in età pediatrica (6):

- screening a cascata (a partire da un caso indice, di solito adulto),
- reverse cascade (dal bambino al resto della famiglia),
- screening opportunistico (bambini testati in occasione di esami per altri motivi),
- screening selettivo (in presenza di fattori di rischio o familiarità),
- screening universale nella popolazione pediatrica generale.

In Europa, documenti di consenso come la Dichiarazione di Praga hanno sottolineato la necessità che ogni Paese identifichi la combinazione più sostenibile di questi approcci, in base all'organizzazione del proprio sistema sanitario (7).

In Italia, l'esperienza accumulata negli ultimi anni grazie al registro LIPIGEN ha mostrato che l'attuale strategia è largamente basata sullo screening a cascata mirato, con una quota significativa di diagnosi ottenute anche tramite screening opportunistico in ambito pediatrico

(8). L'analisi della coorte pediatrica LIPIGEN ha evidenziato come l'età media alla diagnosi si collochi attorno alla tarda infanzia/prima adolescenza, indicando un margine importante per anticipare ulteriormente il riconoscimento della malattia (9).

Un contributo rilevante alla comprensione delle pratiche correnti è arrivato di recente dalla survey nazionale del LIPIGEN Paediatric Group: in questa indagine, condotta su 35 centri italiani, la maggior parte dei centri ha riportato l'utilizzo di screening a cascata (88,6%) e reverse screening (57,1%), mentre lo screening selettivo è applicato in circa un terzo dei centri e lo screening bambino-genitore solo in una minoranza. Nessun centro ha riferito di adottare uno screening universale sistematico, e i programmi strutturati risultano per lo più locali o regionali (8). Questi dati confermano l'elevata competenza dei centri specialistici, ma al tempo stesso mettono in luce la frammentarietà degli interventi e la forte dipendenza dal singolo percorso di invio.

Accanto alle esperienze dei centri di riferimento, l'Italia ha sperimentato anche modelli di screening più ampi in ambito pediatrico. Il progetto SPIF (Screening Pediatrico Italiano delle Dislipidemie) ha rappresentato uno dei primi tentativi di definire un modello di screening del colesterolo applicabile su larga scala, coinvolgendo più regioni (tra cui Lazio e altre) e valutando la misurazione del colesterolo totale in età molto precoce come possibile base per uno screening universale (10). I risultati hanno mostrato la fattibilità organizzativa del progetto e una quota non trascurabile di bambini con livelli di colesterolo elevati, ponendo le basi per ulteriori riflessioni sulla sostenibilità di programmi più estesi.

Altri contributi, spesso promossi da gruppi italiani in collaborazione con il network LIPIGEN, hanno ribadito il razionale dello screening precoce e della combinazione di strategie (cascata, opportunistico, selettivo), sottolineando come la diagnosi nei bambini resti spesso tardiva o casua-

le e come il ruolo del pediatra di libera scelta sia cruciale per intercettare i casi sospetti (11).

In questo contesto, il progetto FAMILY-SCREEN nasce con l'obiettivo di proporre un modello semplice, riproducibile e integrabile nella pratica clinica quotidiana del pediatra, basato su un questionario anamnestico mirato alla familiarità per ipercolesterolemia e per eventi cardiovascolari precoci nei parenti di primo e secondo grado. L'idea è quella di sfruttare un momento "ordinario" della cura – il bilancio di salute tra i 5 e i 10 anni – per trasformarlo in un'opportunità sistematica di identificazione dei bambini appartenenti a famiglie ad alto rischio, da avviare ai centri specialistici LIPIGEN per un approfondimento diagnostico e terapeutico.

Lo studio, avviato inizialmente in tre centri pilota (Piacenza, Milano, Ferrara) e recentemente esteso, grazie a un emendamento approvato, ad altri 11 centri sul territorio nazionale, si colloca quindi nella scia delle esperienze nazionali e internazionali sullo screening della FH in età pediatrica, ma con un focus specifico sull'anamnesi familiare strutturata in medicina di territorio. L'obiettivo è duplice: da un lato migliorare l'identificazione precoce dei bambini a rischio di ipercolesterolemia severa; dall'altro aumentare la consapevolezza di famiglie e pediatri rispetto alla natura ereditaria di queste condizioni e alla necessità di un percorso integrato tra territorio e centri specialistici.

Razionale dello studio

Numerose evidenze dimostrano che i bambini affetti da FH appartengono quasi sempre a nuclei familiari con storia di ipercolesterolemia e/o eventi cardiovascolari precoci. Nei pazienti pediatrici, tuttavia, è possibile che, per la giovane età, i genitori non abbiano ancora manifestato eventi, rendendo necessario ampliare la raccolta anamnestica anche ai parenti di secondo grado – nonni, zii e fratelli. L'importanza di questo approccio è stata più volte documentata anche in studi precedenti condotti dal gruppo LI-

PIGEN: l'anamnesi familiare accurata aumenta sensibilmente la capacità di riconoscere famiglie ad alto rischio e orientare la valutazione verso i centri specialistici. Inoltre, rappresenta un mezzo efficace per coinvolgere le famiglie in programmi di prevenzione cardiovascolare, spesso scarsamente percepita come rilevante in età pediatrica.

Il FAMILY-SCREEN propone quindi un modello strutturato, semplice e uniforme di raccolta anamnestica, applicabile dai pediatri di libera scelta nell'ambito del bilancio di salute, con un potenziale impatto di salute pubblica significativo.

Disegno dello studio

Lo studio FAMILY-SCREEN è concepito come uno studio osservazionale prospettico multicentrico che si inserisce direttamente nella pratica clinica quotidiana dei pediatri di libera scelta. La natura non interventistica dello studio ne consente l'adozione su larga scala, senza modificare l'iter standard delle visite pediatriche, e permette di raccogliere informazioni preziose sul rischio familiare in un momento in cui il bambino è già preso in carico per la valutazione periodica di salute. L'impianto metodologico è stato disegnato per essere semplice, sostenibile e integrabile nelle diverse realtà territoriali, valorizzando al massimo il ruolo del pediatra come primo interlocutore nella prevenzione cardiovascolare.

Il coordinamento avviene attraverso un modello "a cascata" che riflette l'organizzazione consolidata del network LIPIGEN. Il Principal Investigator (PI) di ciascun centro è infatti un referente clinico esperto in dislipidemie ereditarie, afferente a un centro specialistico LIPIGEN. È il PI a promuovere e guidare l'attivazione dello studio nel proprio territorio, coinvolgendo i pediatri di libera scelta che operano nelle aree limitrofe. In questa prima fase, il PI svolge un ruolo di raccordo strategico: presenta il progetto ai pediatri, illustra gli obiettivi dello studio e le mo-



dalità operative, fornisce il materiale informativo e garantisce un punto di riferimento stabile per quesiti clinici e organizzativi.

Una volta aderito allo studio, ciascun pediatra diventa a sua volta un nodo attivo della rete di arruolamento. Il suo compito è integrare la procedura FAMILY-SCREEN all'interno delle normali visite di bilancio di salute dei bambini di età compresa tra 5 e 10 anni.

Arruolamento a cascata

In occasione della valutazione clinica, il pediatra introduce brevemente ai genitori lo scopo dell'indagine, ottiene il consenso informato e, successivamente, raccoglie l'anamnesi familiare mirata utilizzando il questionario standardizzato predisposto dal protocollo. Si tratta di un modulo molto sintetico, pensato per essere compilato in pochi minuti, che consente di

esplorare in maniera strutturata la presenza di ipercolesterolemia e di eventi cardiovascolari precoci non solo nei genitori, ma anche nei nonni e negli zii, includendo quindi i parenti di primo e secondo grado.

L'arruolamento avviene dunque in un flusso naturale: il centro specialistico coordina i pediatri, e i pediatri arruolano i bambini che rientrano nell'età target, dando vita a una vera e propria catena virtuosa di identificazione precoce. È un modello che si ispira idealmente alla logica dello screening "a cascata" tipico delle dislipidemie ereditarie, ma applicato qui

in senso organizzativo: si parte dal centro esperto e si irradia verso il territorio, per poi ritornare al centro solo quando emerge un sospetto meritevole di approfondimento.

Per ogni bambino valutato, il pediatra registra nel database elettronico le risposte al questionario e alcune informazioni di base sul nucleo familiare. L'interpretazione delle risposte non richiede competenze specialistiche: il protocollo fornisce infatti uno schema decisionale immediato, basato esclusivamente sul numero di risposte positive all'interno del medesimo ramo familiare. In questo modo, la valutazione

Questionario da sottoporre a ciascun genitore ed esiti

1. Lei è affetto da ipercolesterolemia (definita come colesterolo totale >200 mg/dL) e/o assume farmaci per abbassare il colesterolo?

☐ Sì ☐ No ☐ Non so

2. Lei ha avuto angina, infarto del miocardio, angioplastica coronarica per via percutanea, bypass coronarico? (età minore o uguale ai 55 anni per il padre, età minore o uguale a 60 anni per la madre)

☐ Sì ☐ No ☐ Non so

3. I suoi genitori (nonni del bambino/a) e/o i suoi fratelli o sorelle (zii del bambino) hanno valori alterati di colesterolo e/o assumono farmaci per abbassare il colesterolo?

☐ Sì ☐ No ☐ Non so

4. I suoi genitori (nonni del bambino/a) e/o i suoi fratelli o sorelle (zii del bambino) hanno avuto angina, infarto del miocardio, angioplastica coronarica per via percutanea, bypass coronarico ad età minore o uguale ai 55 anni nei maschi e in età minore o uguale ai 60 anni nelle femmine?

☐ Sì ☐ No ☐ Non so

2 risposte positive nello stesso ramo parentale

raccomandazione alla famiglia di contattare tempestivamente il Centro Specialistico LIPIGEN di riferimento



1 risposta positiva nello stesso ramo parentale

raccomandazione alla famiglia di contattare entro 12 mesi il Centro Specialistico LIPIGEN di riferimento



Nessuna risposta positiva

raccomandazione alla famiglia di tornare dal pediatra per una nuova valutazione dopo almeno due anni



del rischio può essere effettuata direttamente dal pediatra e tradotta in una raccomandazione semplice e chiara da comunicare ai genitori. Nei casi in cui emergano due o più indicatori di rischio nello stesso ramo familiare, la famiglia viene indirizzata tempestivamente al centro LIPIGEN di riferimento; quando il rischio è moderato, l'invio è raccomandato entro l'anno; mentre nei bambini senza elementi suggestivi il questionario viene ripetuto a distanza di almeno due anni, per intercettare eventuali cambiamenti nel tempo.

È importante sottolineare che la partecipazione allo studio è completamente volontaria sia per i pediatri sia per le famiglie, e che la procedura non prevede alcun esame clinico aggiuntivo per il bambino. Il coinvolgimento dei centri LIPIGEN garantisce inoltre un percorso di approfondimento di secondo livello altamente qualificato, qualora la famiglia decida di seguire la raccomandazione del pediatra.

Con l'estensione recente del protocollo a ulteriori undici centri, questo modello "a cascata" acquisisce una dimensione ancora più ampia e potenzialmente capace di coinvolgere centinaia di pediatri di libera scelta su tutto il territorio nazionale. La diffusione territoriale dei centri

LIPIGEN permette infatti di creare reti regionali virtuose, nelle quali il PI locale coordina l'attività dei pediatri della propria area, standardizzando la raccolta delle informazioni e assicurando una continuità assistenziale tra primo livello territoriale e specialisti.

Nel complesso, la metodologia di FAMILY-SCREEN, pur basandosi su un questionario estremamente semplice, si colloca in una cornice strutturata e rigorosa: un flusso chiaro di responsabilità, una raccolta dati uniformata, un sistema decisionale replicabile e la garanzia, per le famiglie, di un percorso specialistico di qualità ogniqualvolta emergano elementi indicativi di rischio familiare. È un approccio pragmatico, sostenibile e orientato alla realtà clinica quotidiana, che valorizza la rete LIPIGEN e al tempo stesso mette il pediatra in condizioni di svolgere un ruolo cruciale nell'identificazione precoce delle dislipidemie ereditarie.

Ringraziamenti

Si coglie l'occasione per ringraziare il Promotore, Fondazione SISA, Marina Bolzoni (data manager), e i pediatri di Piacenza e di Ferrara che hanno ad oggi aderito allo studio Family Screen.

RIASSUNTO

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è la più comune malattia genetica del metabolismo lipidico in età pediatrica, ma continua a essere ampiamente sotto-diagnosticata, nonostante le evidenze dimostrino che il riconoscimento e il trattamento precoci riducono in modo significativo il rischio cardiovascolare futuro. Le difficoltà diagnostiche nei bambini – variabilità dei livelli lipidici, assenza di segni clinici, inapplicabilità dei criteri dell'adulto – rendono fondamentale una raccolta anamnestica familiare strutturata, che includa parenti di primo e secondo grado per identificare i nuclei familiari ad alto rischio.

In questo contesto nasce il progetto FAMILY-SCREEN, che propone un modello semplice, riproducibile e facilmente integrabile nella pratica dei pediatri di libera scelta per individuare bambini tra 5 e 10 anni a rischio di ipercolesterolemia severa. Lo studio, osservazionale prospettico e multicentrico, si basa su un arruolamento "a cascata": ogni centro LIPIGEN, tramite il proprio Principal Investigator, coinvolge e coordina i pediatri del territorio, i quali somministrano durante le visite di bilancio un questionario anamnestico standardizzato.

Le risposte consentono una rapida stratificazione del rischio e orientano l'eventuale invio ai centri specialistici. La partecipazione è volontaria e non implica procedure aggiuntive. L'estensione recente da tre centri pilota a undici ulteriori sedi amplia la capacità del progetto di uniformare e potenziare l'identificazione precoce della FH pediatrica, favorendo un'efficace integrazione tra territorio e specialisti.

Keywords: *Familial hypercholesterolemia, Pediatric screening, Family history, Cardiovascular risk.*

Bibliografia

1. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. 2013; 34: 3478-3490a.
2. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal*. 2015; 36: 2425-2437.
3. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1547-1556.
4. European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies C. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *Lancet*. 2024; 403: 55-66.
5. Casula M, Gazzotti M, Capra ME, et al. Refinement of the diagnostic approach for the identification of children and adolescents affected by familial hypercholesterolemia: Evidence from the LIPIGEN study. *Atherosclerosis*. 2023; 385: 117231.
6. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *European journal of preventive cardiology*. 2022; 29: 2301-2311.
7. Bedlington N, Abifadel M, Beger B, et al. The time is now: Achieving FH paediatric screening across Europe - The Prague Declaration. *GMS Health Innov Technol*. 2022;16: Doc04.
8. Pederiva C, Galimberti F, Casula M, et al. Diagnosis and Screening Strategies for Detection of Familial Hypercholesterolaemia in Children and Adolescents in Italy: A Survey from the LIPIGEN Paediatric Group. *Children (Basel)*. 2025; 12.
9. Gazzotti M, Casula M, Bertolini S, et al. The Role of Registers in Increasing Knowledge and Improving Management of Children and Adolescents Affected by Familial Hypercholesterolemia: the LIPIGEN Paediatric Group. *Front Genet*. 2022; 13: 912510.
10. Buonomo PS, Polizzi BM, Macchiaiolo M, et al. 2016; 245: e248.
11. Banderali G, Capra ME, Biasucci G, Stracquadaino R, Viggiano C, Pederiva C. Detecting Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: potential and challenges. *Ital J Pediatr*. 2022; 48: 115.

