

TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE IN BAMBINI E ADOLESCENTI CON IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

L'ipercolesterolemia familiare (FH) è un'alterazione genetica ereditata in modo **autosomico dominante** (con una eccezione recessiva), caratterizzata da concentrazioni elevate di colesterolo LDL (LDL-C), che causano patologia cardio-vascolare (CV) prematura (1-3). È dovuta a mutazioni che interessano (2):

- nella maggioranza dei casi il recettore LDL;
- nel 5% dei casi l'apolipoproteina B (ApoB);
- in < 1% dei casi la pro-proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9);
- in una forma recessiva molto rara il gene *LDLRAP* (LDL receptor adaptor protein) 1.

La condizione di **eterozigosi** (HeFH) interessa 1/200 – 1/300 persone nel mondo, nella maggior parte dei casi con livelli di LDL-C fra 190 e 500 mg/dL.

La forma **omozigote** (HoFE), molto più rara, interessa da 1/160.000 a 1/300.000 persone con livelli di LDL-C abitualmente > 500 mg/dL (3).

CRITERI PER LA DIAGNOSI DI FH IN ETÀ PEDIATRICA (2,4)

La diagnosi può essere su base fenotipica o genetica.

Diagnosi fenotipica:

- **LDL-C \geq 5 mmol/L (> 190 mg/dL)** in due occasioni successive dopo 3 mesi di dieta: alta probabilità di FH;
- **LDL-C \geq 4 mmol/L (> 150 mg/dL) associato a storia familiare** di cardiopatia ischemica (CHD) prematura in parenti stretti e/o ipercolesterolemia in un genitore: alta probabilità di FH;
- un livello di **LDL-C \geq 3.5 mmol/L (135 mg/dL)** nel bambino **con un genitore con una diagnosi genetica**, suggerisce la presenza di FH.

Tappe diagnostiche

Considerare la diagnosi di FH nei bambini in presenza di LDL-C > 150 mg/dL.

Escludere cause secondarie di LDL-C elevato: ipotiroidismo, sindrome nefrosica, malattie colestatiche, obesità, anoressia, terapie farmacologiche (per es. isotretinoidi). Andrebbero considerate anche la sitosterolemia e la malattia da accumulo di esteri del colesterolo, per quanto estremamente rare.

In caso di genitore deceduto per CHD, un bambino con ipercolesterolemia anche moderata andrebbe sottoposto a indagine genetica per FH e per aumento su base ereditaria di Lp(a).

Se disponibile l'indagine genetica, è raccomandato lo **screening a cascata** della famiglia, usando sia la strategia fenotipica che genotipica. Se non è disponibile l'indagine genetica, deve essere usata una strategia fenotipica basata su livelli di LDL-C specifici per regione, età e genere.

I bambini con **sospetto di HeFH** dovrebbero essere sottoposti a **screening dall'età di 5 anni**.

Lo **screening per HoFH** dovrebbe essere iniziato **al momento del sospetto clinico** (due genitori affetti o presenza di xantomi) o **appena possibile**. Può essere considerato anche lo **screening** universale nell'infanzia.

FARMACI UTILIZZABILI PER LA TERAPIA DELL'FH IN ETÀ PEDIATRICA (2,4)

Statine

Sono il cardine della terapia ipolipemizzante. **Approvate in Europa per l'uso nei bambini:**

- rosuvastatina dall'età di 6 anni;
- pravastatina dall'età di 8 anni;
- simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina dall'età di 10 anni.

In pazienti con **insufficienza renale cronica** andrebbero utilizzate statine non escrete dal rene, come atorvastatina o simvastatina.



È necessario tener conto delle potenziali **interazioni farmacologiche** con le statine:

- simvastatina e atorvastatina: farmaci metabolizzati dal citocromo P450 (CYP) 3A4;
- rosuvastatina e fluvastatina: farmaci metabolizzati dal CYP 2C9.

Pravastatina è una statina debole, ma non ha interferenze significative con gli enzimi CYP ed è quindi un farmaco sicuro per iniziare il trattamento nei bambini.

Ezetimibe

Approvato per l'uso nei bambini > 10 anni e molto ben tollerato.

Alimenti arricchiti con steroli/stanoli vegetali

L'uso non è raccomandato per bambini < 6 anni.

Alirocumab ed evolocumab

Non hanno indicazione per l'età pediatrica, con l'eccezione di evolocumab in caso di HoFH in adolescenti di età ≥ 12 anni.

OBIETTIVI DI LDL-C

- **Bambini da 8 a 10 anni: riduzione del 50% rispetto ai livelli pre-terapia**, soprattutto in quelli con condizioni ad alto rischio o con altri fattori di rischio maggiori.
- **Dai 10 anni:** LDL-C < 3.5 mmol/L (< 135 mg/dL) (consenso di esperti, in assenza di evidenze per un *target* assoluto in bambini con FH).

LO STUDIO (1)

È stata recentemente pubblicata una **revisione sistematica con meta-analisi di studi randomizzati e controllati (RCT)** con *placebo* su efficacia e sicurezza dell'uso di statine in bambini e adolescenti con FH (1).

Sono stati inclusi **10 RCT** per un totale di **1191 pazienti di età 13.5 ± 2.5 anni**.

I dati sono stati espressi come differenze medie con intervalli di confidenza (IC) 95%. Il grado di eterogeneità è stato quantificato con l'indice I² (valori di 30-60% sono considerati come eterogeneità moderata e > 60% come eterogeneità di alto grado).

Efficacia: variazioni rispetto a <i>placebo</i>	
Colesterolo totale (TC)	-25.5% (IC95% -30.4 / -20.5; I ² 91%)
Colesterolo LDL (LDL-C)	-33.8% (IC95% -40.1/ -27.4; I ² 90%)
Trigliceridi	-8.4% (IC95% -14.8/ -2.03; I ² 26%)
Apolipoproteina B (apo-B)	-28.8% (IC95% -33.9/ -23.6; I ² 83%)
Colesterolo HDL (HDL-C)	+3.1% (IC95% 1.1-5.2; I ² 0%)

Confronto fra intensità (mg/die)		
	TC	LDL-C
Bassa (pravastatina 5-20)	-22.3% (IC95% -27.64/ -16.96)	-29.70% (IC95% -36.4/ -22.9)
Moderata (lovastatina 40, pitavastatina 4, pravastatina 40, simvastatina 20-40, rosuvastatina 5, atorvastatina 20)	-25.6% (IC95% -30.8/ -20.4%; I ² 92%)	-32.78% (IC95% -38.65/ -26.91; I ² 88%)
Alta (rosuvastatina 20)		-39% (IC95% -43.7/ -34.2%)

Eventi avversi

- Nessuna differenza nelle concentrazioni di AST, ALT, CK fra statine e *placebo*.
- Lieve aumento della glicemia a digiuno con lovastatina 40 mg/die.
- Incidenza di eventi avversi simili nei gruppi terapia e *placebo*, per la maggior parte non in relazione alla terapia con statine.
- Nessun decesso o evento avverso pericoloso per la vita, come la rabdomiolisi, che comportasse disabilità o richiedesse ospedalizzazione.
- Nessun cambiamento nelle concentrazioni degli steroidi gonadici.
- Nessun effetto su crescita o sviluppo sessuale.

Discussione e conclusioni degli autori

Nonostante l'eterogeneità, rispetto a dieta e *placebo* le statine nell'insieme hanno abbassato in misura significativa i livelli di TC, LDL-C, apo-B e, in misura minore, dei trigliceridi. Anche l'aumento di HDL-C è risultato significativo. Gli effetti su TC, LDL-C e apo-B sembrano essere potenza-dipendente.

Tutte le statine sono state in genere ben tollerate. Non è stata riportata nessuna nuova diagnosi di diabete mellito in bambini o adolescenti con FH trattati con statine. Non sono emersi effetti negativi su transaminasi, CK, sviluppo sessuale o accrescimento.

Il processo aterosclerotico nei pazienti con FH sembra iniziare nella prima infanzia (7 anni), come dimostrato da un maggior spessore intima-media (cIMT) rispetto ai controlli non FH (5,6). Sono stati raccolti finora pochi dati sulla **possibilità di attenuare il processo aterosclerotico nella prima infanzia intervenendo con statine:**

- in uno studio in aperto, rosuvastatina 5-10 mg/die ha mitigato la progressione dell'aterosclerosi carotidea ai livelli dei controlli non affetti, ottenendo un cIMT simile dopo 2 anni di terapia (7);
- uno studio di *follow-up* a 20 anni dell'iniziale coorte di Wiegman ha dimostrato un rallentamento della progressione di cIMT in pazienti con FH trattati con pravastatina fin dall'infanzia, ai livelli dei loro gemelli non affetti (8);
- l'incidenza cumulativa di eventi CV e morte era più bassa nei pazienti con FH in terapia con statine rispetto ai loro genitori affetti (rispettivamente 1 vs 26% e 0 vs 7%) (9).

Limiti dello studio sottolineati dagli autori:

- non era disponibile un confronto diretto fra differenti tipi di statine;
- mancavano alcuni dati sulle differenze medie assolute e relative nei parametri lipidici e biochimici;
- erano impossibili confronti diretti fra dosi equivalenti di statine;
- non tutti gli studi prevedevano dosi fisse di statine;
- non era valutabile sulla base dei dati disponibili la combinazione di statine con altri farmaci ipolipemizzanti (per esempio ezetimibe).

COMMENTO ALLO STUDIO

L'FH è **tuttora sotto-diagnosticata e sotto-trattata**. I dati di due grandi metanalisi pubblicate quest'anno (10,11) suggeriscono che solo circa l'1% dei soggetti potenzialmente affetti è attualmente riconosciuto (11) e che la prevalenza di FH sia fino a 18 volte più alta fra i pazienti affetti da patologia CV rispetto alla popolazione generale, soprattutto per l'eccesso di patologia coronarica (fra questi prevalenza di FH 1:16) (11), 20 volte più alta fra i pazienti con CHD precoce e 23 volte più alta fra quelli con ipercolesterolemia severa (10).

Come sottolineato da un documento di consenso europeo, pubblicato nel 2015, sulla terapia della FH in bambini e adolescenti (2):

- l'aterogenicità di LDL-C è dimostrata in modelli sperimentali e nei pazienti con FH;
- l'esposizione a ipercolesterolemia anche moderata aumenta il rischio a lungo termine di eventi CV;
- bassi livelli di LDL-C su base genetica risultano benefici nel corso della vita.

Si ritiene pertanto che **grazie a diagnosi e terapia precoci nell'infanzia, le persone con FH possano ottenere una normale aspettativa di vita.**

BIBLIOGRAFIA

1. Anagnostis P, Vaitis K, Kleitsioti P, et al. Efficacy and safety of statin use in children and adolescents with familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Endocrine* [2020, 69: 249-61](#).
2. 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: 2425-37](#).
3. Anagnostis P, Siolos P, et al. Should we consider lipoprotein (a) in cardiovascular disease risk assessment in patients with familial hypercholesterolaemia? *Curr Pharm Des* [2018, 24: 3665-71](#).
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* [2020, 41: 111-8](#).
5. Wiegman A, De Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet* [2004, 363: 369-70](#).
6. Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJP, et al. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res* [2014, 114: 307-10](#).
7. Braamskamp M, Langslet G, McCrindle BW, et al. Effect of rosuvastatin on carotid intima-media thickness in children with heterozygous familial hypercholesterolemia. The CHARON study (hypercholesterolemia in children and adolescents taking rosuvastatin open label). *Circulation* [2017, 136: 359-66](#).
8. Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. A randomized controlled trial. *JAMA* [2004, 292: 331-7](#).
9. Luirin IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* [2019, 381: 1547-56](#).
10. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, et al. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia. Meta-analyses of 11 million subjects. *J Am Coll Cardiol* [2020, 75: 2553-66](#).
11. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of familial hypercholesterolemia among the general population and patients with atherosclerotic cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis. *Circulation* [2020, 141: 1742-59](#).