



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

POLICLINICO UMBERTO I

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dell'Ipercolesterolemia familiare

Medico responsabile: Dott. Marcello Arca - tel. 06 49974692 - marcello.arca@uniroma1.it

Viale del Policlinico, 155 - Roma (VII Padiglione, piano 1)

UOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Andrologia

Medico responsabile: Prof. Andrea Lenzi - tel 06 4452391 - andrea.lenzi@uniroma1.it

Viale del Policlinico, 155 – 00161 Roma (Edificio ex V Clinica Medica)



Bambino Gesù
OSPEDALE PEDIATRICO

OSPEDALE PEDIATRICO BAMBINO GESÙ

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia dell'Ipercolesterolemia familiare

Medico responsabile: Dott. Andrea Bartuli - tel. 06 68593642

ipercolesterolemiafamiliare@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione S. Onofrio, piano 1)



Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI

Centro per le Malattie Endocrino e Metaboliche Ambulatorio per le Dislipidemie

Medico responsabile: Prof. Andrea Giaccari - tel. 06 30158243-8244 - fax 06 94803782

colesterolo@policlinicogemelli.it

Largo Agostino Gemelli, 8 - Roma (3° piano ala A)



TOR VERGATA
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA

FONDAZIONE POLICLINICO TOR VERGATA

Programma Aziendale Centro Aterosclerosi e Day Hospital Ambulatorio per le Dislipidemie

Medico responsabile: Prof. Massimo Federici – tel. 0620900502

aterosclerosi@ptvonline.it

Viale Oxford, 81 - 00133 Roma (Linea 3 blu - Entrata B - 1° Piano)

SISTEMA SANITARIO REGIONALE



**AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
SANT'ANDREA**

Centro di diagnosi e cura della ipercolesterolemia severa e genetica nell'età adulta

Medico responsabile del centro: Prof. Massimo Volpe –

Tel. 06 33775979 (segreteria) 06 33772544 (ambulatorio 9-12)

centro.ipercolesterolemie@ospedalesantandrea.it

via di Grottarossa 1035-1039 Roma

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

*(rielaborato nel mese di Agosto 2021 dai Centri: Policlinico Umberto I, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù,
Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Fondazione Policlinico Tor Vergata,
Azienda Ospedaliera Universitaria sant'Andrea)*

1. Inquadramento della malattia	2
2. Strumenti per la diagnosi	3
3. Terapia	6
4. Controlli di salute	8
5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti	9
6. Collaborazioni del Centro con altri Centri nazionali e internazionali	14
7. Bibliografia	15

1. Inquadramento della malattia

L'ipercolesterolemia Familiare (Familial Hypercholesterolemia, FH) è una malattia genetica che causa una aumentata concentrazione di colesterolo nel sangue fin dall'infanzia e determina un aumentato rischio di malattia coronarica prematura (coronary heart disease, CHD). Con una sola rara eccezione, la FH è un disordine ereditario che si trasmette in modo dominante.

Nella maggior parte dei casi la FH è legata ad una mutazione nel gene del recettore per le LDL (LDLR), che ne determina la perdita di funzione. È stato inoltre dimostrato che la malattia può essere causata da mutazioni nei geni che codificano la apolipoproteina B (APOB), che svolge il ruolo di ligando del recettore per le LDL (perdita di funzione), e la proteina PCSK9 che è un inibitore dell'attività del recettore delle LDL (guadagno di funzione). La forma recessiva di FH è causata da mutazioni nel gene LDLRAP1 che codifica una proteina in grado di favorire la internalizzazione del complesso LDL-LDLR.

Le alterazioni genetiche descritte possono manifestarsi in forma omozigote (stessa mutazione in entrambi gli alleli dello stesso gene), eterozigote composta (diverse mutazioni in ogni allele dello stesso gene), doppio eterozigote (mutazione in due dei quattro geni coinvolti) o eterozigote (mutazione di un singolo allele all'interno di un gene).

Il fenotipo della malattia sarà diverso a seconda della combinazione tra le mutazioni coinvolte, ma in tutti questi casi l'FH deriva da una ridotta capacità del fegato di rimuovere dalla circolazione le lipoproteine aterogene ricche in colesterolo (lipoproteine LDL), con conseguente accumulo di LDL-Colesterolo (LDL-C) in circolo.

La forma eterozigote (HeFH) è il disordine più frequente, presente in circa 1/200-250 in base alle più recenti casistiche; è caratterizzata da livelli di CT e di LDL-C di circa 2-3 volte superiori alla norma e prognosi favorevole soprattutto se si instaura un corretto approccio terapeutico.

La forma omozigote (HoFH), più rara, ha incidenza pari a 1/160.000-300.000 nella popolazione europea ed è caratterizzata da livelli di colesterolemia totale (CT) e LDL-C da quattro a otto volte sopra la norma, con conseguente elevatissimo rischio di insorgenza di CHD già durante la prima infanzia e prognosi sfavorevole soprattutto nei pazienti non trattati, che raramente sopravvivono fino all'età adulta.

Infine, la forma recessiva, definita ipercolesterolemia autosomica recessiva (ARH) è ancora più rara e sembra particolarmente frequente nella popolazione sarda.

Complessivamente, i casi di FH legati ad alterazioni del LDLR (che come detto determinano il 95% dei casi di FH), si associano ad un rischio di CHD maggiore rispetto ai pazienti affetti da mutazioni di PCSKA9 e APOB.

In tutto il mondo, purtroppo, la FH globalmente è sotto-diagnosticata e sotto-trattata.

2. Strumenti per la diagnosi

2.1 Sospettare la malattia nei bambini

Dal momento che l'individuazione più precoce possibile dei pazienti affetti da FH e il loro appropriato trattamento è in grado di ridurre il rischio delle complicanze ischemiche legate alla aterosclerosi, le maggiori società scientifiche internazionali hanno sviluppato una serie di raccomandazioni per lo screening nei giovani adulti e nei bambini.

Si raccomanda la determinazione del profilo lipidico nei bambini di età > 2 anni di età appartenenti ad una delle seguenti categorie a rischio:

1. Bambini ed adolescenti appartenenti a famiglie con almeno 1 parente di I o II grado (1 genitore o 1 nonno) con evidenza di CHD precoce e storia di ipercolesterolemia
2. Bambini e adolescenti con almeno 1 genitore con valori di LDL-C >190 mg/dl o xantomatosi tendinea
3. Bambini e adolescenti con anamnesi familiare dubbia o scarsa ed incompleta che presentino fattori di rischio aggiuntivi quali obesità, ipertensione arteriosa, sedentarietà, abitudini alimentari scorrette, abitudine al fumo.

Per malattia vascolare precoce (< 55 anni nei maschi, < 60 anni nelle femmine) si intendono sia gli eventi acuti quali infarto acuto del miocardico, angina pectoris, ictus cerebri, ischemie cerebrali, vasculopatie periferiche o morte improvvisa, sia la documentazione di una aterosclerosi coronarica mediante coronarografia, o il trattamento con angioplastica o bypass aortocoronarico

La determinazione dell'assetto lipidico non dovrebbe essere eseguita prima dei due anni di età per l'eccessiva variabilità intra-individuale e le limitate opzioni terapeutiche, fatta eccezione dei bambini con sospetto di forma omozigote (FH nota in entrambi i genitori, xantomi tendinei, arco corneale). In questi rari casi la determinazione dell'assetto lipidico fin dalla primissima infanzia può ridurre i tempi diagnostici e limitare significativamente, con l'avvio di terapie ipocolesterolemizzanti anche invasive (LDL-afèresi, statine ad alto dosaggio, etc.) il rischio di mortalità da malattia cardiovascolare che, in queste condizioni, è assai precoce (in genere nella prima decade di vita).

La determinazione dei livelli dei lipidi plasmatici deve essere effettuata preferibilmente dopo 6-12 ore di digiuno (in relazione a età e condizioni cliniche) e in condizioni di benessere (alcune lipoproteine plasmatiche si comportano come indici di fase acuta).

Le determinazioni di laboratorio devono comprendere:

Colesterolemia totale (CT)

Colesterolemia HDL (HDL-C)

Trigliceridemia (TG)

Colesterolemia LDL (LDL-C)

N.B. Se LDL-C viene calcolato mediante la formula di Friedewald ($LDL-C = CT - (HDL-C + Tg/5)$), ricordare che se il valore dei Tg >400 mg/dl, la formula non può essere utilizzata e bisognerà ricorrere a una misurazione diretta

È consigliabile ripetere la determinazione dei parametri lipidici una seconda volta per ottenere una conferma e una media dei due valori ottenuti prima di intraprendere qualunque tipo di intervento.

Nei bambini si considerano elevati livelli di LDL-C >95° percentile età e sesso-specifico. Negli adolescenti e nei giovani-adulti, per semplificare, si considerano patologici livelli di LDL-C >130 mg/dl.

Nel caso di valori elevati di LDL-C, sia nei bambini sia negli adulti devono comunque essere escluse forme secondarie di ipercolesterolemia.

Committee on Nutrition. *Lipid screening and cardiovascular health in childhood*. Pediatrics 2008

Categoria	Percentile	Colesterolo Totale mg/dL	Colesterolo LDL mg/dL
Accettabile	<75 °P	< 170	< 110
Borderline	75-95 °P	170-199	110-129
Elevato	> 95 °P	>200	> 130

Committee on Nutrition. *Lipid screening and cardiovascular health in childhood*. Pediatrics 2008

	Maschi			Femmine		
	5-9 anni	10-14 anni	15-19 anni	5-9 anni	10-14 anni	15-19 anni
Colesterolo Tot., mg/dL						
50° Percentile	153	161	152	164	159	157
75° Percentile	168	173	168	177	171	176
90° Percentile	183	191	183	189	191	198
95° Percentile	186	201	191	197	205	208
Trigliceridi, mg/dL						
50° Percentile	48	58	68	57	68	64
75° Percentile	58	74	88	74	85	85
90° Percentile	70	94	125	103	104	112
95° Percentile	85	111	143	120	120	126
LDL, mg/dL						
50° Percentile	90	94	93	98	94	93
75° Percentile	103	109	109	115	110	110
90° Percentile	117	123	123	125	126	129
95° Percentile	129	133	130	140	136	137
HDL, mg/dL						
5° Percentile	38	37	30	36	37	35
10° Percentile	43	40	34	38	40	38
25° Percentile	49	46	39	48	45	43
50° Percentile	55	55	46	52	52	51

I bambini a rischio che presentano valori accettabili del quadro lipidico devono essere rivalutati dopo 5 anni; in quelli con valori borderline o con valori intermedi la rivalutazione va fatta rispettivamente dopo 1 anno o dopo 6-12 mesi.

2.2 Sospettare la malattia negli adulti

Sebbene la malattia possa manifestarsi fin dall'infanzia, la maggior parte dei pazienti ricevono la diagnosi in età adulta. Pertanto, la presenza di FH deve essere attivamente ricercata anche nella popolazione adulta.. Il sospetto di Ipercolesterolemia familiare può insorgere in pazienti adulti sulla base di questi segni di "allerta":

- Livelli di CT ≥ 8 mmol/L (≥ 310 mg/dL) o di LDL-C > 190 mg/dl, (oppure LDL-C $\geq 95^\circ$ percentile per età, sesso e per nazionalità) in assenza di terapia nel paziente e/ o in un familiare di I grado
- Anamnesi di morte cardiaca improvvisa, o malattia cardiovascolare prematura (< 55 aa negli uomini e $< 60^\circ$ a nelle donne) non fatale nel paziente e/o in un familiare di I grado
- Xantomi tendinei nel paziente e/o in un familiare di I grado
- Presenza nel nucleo familiare di un bambino con ipercolesterolemia

La diagnosi clinica della forma omozigote della FH (HoFH) si può porre sulla base dei seguenti criteri

- Valori di LDL-C > 500 mg/dl in assenza di terapia ipocolesterolemizzante
- Valori di LDL-C > 300 mg/dl in presenza di terapia ipocolesterolemizzante
- In associazione alla presenza di xantomatosi tendinea o cutanea comparsa prima dei 10 anni di età e/o di storia di ipercolesterolemia in entrambi i genitori

La diagnosi di assoluta certezza di FH si ottiene attraverso la ricerca delle mutazioni del gene LDL-R o degli altri geni coinvolti (APOB, PCSK9, LDLRAP1). Non trovare una mutazione, tuttavia, non significa che l'individuo non sia affetto da FH, poiché le tecniche molecolari non sono sensibili al 100%. Conoscere la mutazione presente in famiglia può essere utile per utilizzare quello specifico test genetico nei parenti del paziente affetto.

Algoritmo per la diagnosi clinica di FH nell'adulto (tratto da *European Heart Journal* 2020, 41, 111–188)

	Criterio	Punteggio
storia familiare	parente di primo grado con coronaropatia (CAD - coronary artery disease) precoce* e/o parente di primo grado con LDL-C > 95° centile	1
	parente di primo grado con xantomi tendinei e/o bambino (età < 18 anni) con LDL-C > 95° centile	2
storia clinica	paziente con coronaropatia precoce	2
	paziente con patologia vascolare cerebrale/periferica precoce	1
esame obiettivo	xantomi tendinei	6
	arco senile prima dell'età di 45 anni	4
LDL-C	> 8,5 mmol/L (> 330 mg/dL)	8
	6,5-8,4 mmol/L (250-329 mg/dL)	5
	5,0-6,4 mmol/L (190-249 mg/dL)	3
	4,0-4,9 mmol/L (155-189 mg/dL)	1
Analisi DNA	Mutazioni funzionali dei geni del LDLR, APOB, o PCSK9	8
FH definita		>8
FH probabile		tra 6 e 8
FH possibile		tra 3 e 5
No FH		<3

Tutti i bambini con FH certa o possibile devono essere indirizzati ad un centro di riferimento per il proseguimento dell'iter assistenziale. Il proseguimento dei controlli e la pianificazione della strategia del follow-up vanno differenziati in base ai risultati del test di screening. Nei bambini appartenenti a famiglie a rischio, ma con valori di LDL-C normali dopo due determinazioni effettuate a distanza di 3-6 mesi (rischio accettabile), si consiglia una rivalutazione clinica dopo 5 anni. In caso di riscontro di valori borderline la rivalutazione del profilo lipidico dovrà essere effettuata a distanza di 1 anno.

In tutti i soggetti (bambini e adulti) nei quali è stata posta una diagnosi di FH, è altamente raccomandabile estendere l'esame di screening anche ai familiari di primo grado (screening a cascata).

Il disegno dell'albero genealogico può essere utile nel pianificare uno screening familiare; questo dovrebbe iniziare con i parenti di primo grado, per poi essere esteso a quelli di secondo e terzo. I parenti possono essere raggiunti tramite consenso del caso indice e/o tramite strutture sanitarie. I vantaggi clinici derivanti da una diagnosi e una appropriata terapia dovrebbero essere enfatizzati nella comunicazione con il paziente. Nei familiari, dovrebbe essere eseguito un profilo lipidico standard e un test genetico nel caso in cui la mutazione familiare sia nota.

Sia nei bambini che negli adulti con FH è altamente raccomandato eseguire uno screening per la ricerca degli altri fattori di rischio cardiovascolare maggiori (ipertensione, diabete mellito, fumo) e, laddove possibile, è raccomandabile anche eseguire il dosaggio della Lp(a).

3. Terapia

3.1 Obiettivi della terapia

Poiché i pazienti affetti da FH presentano un rischio cardiovascolare aumentato, l'obiettivo di ogni intervento terapeutico è mirato a ridurre i livelli ematici della LDL-C.

Sebbene nei bambini con FH non siano stati fissati valori target da raggiungere con la terapia, si ritiene raccomandabile tentare di raggiungere valori di LDL-C < 130 mg/dl.

Gli adulti o giovani-adulti affetti da FH sono considerati soggetti ad elevato rischio. Pertanto, l'obiettivo raccomandato della terapia è quello di ottenere una riduzione dei valori di LDL-C \geq 50% rispetto ai valori di partenza con target di LDL-C <70 mg/dL in assenza di storia di eventi cardiovascolari.

I pazienti con ipercolesterolemia familiare e malattia vascolare o con un altro fattore di rischio maggiore dovrebbero essere trattati come pazienti a rischio molto elevato, pertanto in questo caso l'obiettivo della terapia è quello di ottenere una riduzione dei valori di LDL-C \geq 50% rispetto ai valori di partenza e livelli di LDL-C <55 mg/dL (< 40 mg/dl in caso di ricorrenza di eventi vascolari ischemici).

Condizioni che possono incrementare il rischio dei pazienti con FH sono:

- Anamnesi per IMA, angina instabile e stabile, rivascolarizzazione coronarica, ictus e TIA, malattia vascolare periferica.
- Imaging predittivo di eventi cardiovascolari (placca significativa a coronarografia o TC coronarica, o TSA)
- Ipertensione arteriosa (PA >140/90 mmHg)
- Diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2 in assenza di danno d'organo
- Diabete mellito di tipo 2 non controllato e danno d'organo,
- Insufficienza renale cronica moderata (eGFR 30-59 mL/min/1.73m²)

Oltre ai valori di LDL-C, la prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con FH deve tenere in considerazione altri obiettivi, quali:

- Cessazione abitudine tabagica
- Dieta sana con pochi grassi saturi particolarmente incentrata sull'assunzione di cereali integrali, verdure, frutta, pesce
- Attività fisica moderata per 3.5-7 ore a settimana (o 30-60 minuti per la maggior parte dei giorni)
- BMI 20-25 Kg/m² e circonferenza addominale < 94 cm negli uomini e <80 cm nelle donne
- Pressione arteriosa <140/90 mmHg
- Colesterolo non HDL < 100 mg/dl
- Valori di ApoB <80 mg/dl
- Trigliceridemia totale: non ci sono target specifici, ma valori < 150 mg/dL indicano un rischio minore
- HbA1c: <7%

3.2 Terapia dietetica

Nel trattamento della FH nell'adulto può essere utile instaurare una terapia dietetica anche se essa raramente consente di raggiungere l'obiettivo terapeutico.

Le ultime evidenze scientifiche hanno messo in discussione l'efficacia di una dieta povera di colesterolo e di grassi saturi, in individui ad alto rischio cardiovascolare. Al momento attuale non esistono dati significativi sugli effetti di diete differenti per composizione, rispetto alla protezione da eventi cardiovascolari, in soggetti affetti da FH. Tuttavia, diete a basso contenuto di carboidrati hanno dimostrato effetti benefici contro fattori di rischio noti, come livelli di lipidi nel sangue (HDL, TG, LDL-C), peso corporeo, marker di infiammazione, glicemia a digiuno, sensibilità insulinica, emoglobina glicosilata e pressione arteriosa, rispetto alle diete a basso contenuto di grassi. Sulla base di tali evidenze può essere giustificata in pazienti affetti da FH l'introduzione di uno schema dietetico a basso contenuto di carboidrati, anche se manca una prova certa che tali interventi si associano alla riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari.

Nei bambini affetti da FH è invece molto importante instaurare abitudini alimentari corrette che abbiano le maggiori probabilità di mantenersi nel tempo, fino all'età adulta. Le raccomandazioni formulate dalle maggiori società internazionali di nutrizionisti per il trattamento dell'ipercolesterolemia in bambini di età superiore ai due anni concordano nell'indicare una riduzione dell'introito di grassi nella dieta pari a circa il 28-30% delle calorie totali giornaliere, in particolare con un apporto di grassi saturi inferiore all'8-10% e di colesterolo inferiore a 75-100 mg/1000 calorie. Dal punto di vista pratico queste indicazioni dietetiche comportano l'assunzione quotidiana di 4 pasti principali (colazione, pranzo, merenda e cena) più 1 spuntino; le calorie giornaliere vanno ripartite correttamente: 20% tra colazione e spuntino, 40% a pranzo, 10% a merenda e 30% a cena. Nella preparazione dei cibi è importante consigliare di moderare il consumo di sale e di condimenti, preferendo l'olio extravergine di oliva e la cottura al vapore, al forno, in umido, con pentola antiaderente. La tradizionale dieta mediterranea costituisce il modello ideale di dieta consigliabile, che negli ultimi anni viene proposta anche nei paesi con tradizioni alimentari differenti, come gli Stati Uniti.

3.3 Terapia farmacologica

Il trattamento farmacologico viene consigliato a tutti i bambini affetti da FH di età superiore agli 8-10 anni che, dopo 6-12 mesi di adeguato trattamento dietetico, presentino i seguenti valori:

C-LDL > 160 mg/dl

C-LDL > 130 mg/dl e familiarità positiva per CVD precoce o con presenza di due o più fattori di rischio aggiuntivi (diabete, ipertensione, fumo di sigaretta, obesità severa, bassi livelli di C-HDL, scarsa attività fisica)

Il trattamento con statine, i cui effetti sul paziente adulto sono ben noti, è stato dimostrato essere efficace anche in età evolutiva determinando una riduzione dei valori di LDL-C fino al 30-50% senza eventi avversi rilevanti. L'utilizzo di statine in età pediatrica è in aumento al punto che sono state inserite come farmaco di prima scelta nel trattamento delle ipercolesterolemie del bambino nelle più recenti linee guida internazionali.

Stante il riconosciuto effetto terapeutico, le statine rientrano nella lista dei farmaci OFF LABEL di uso consolidato (legge 648/96) e possono essere prescritte con questa modalità a partire dagli 8 anni (pravastatina); la simvastatina e l'atorvastatina sono prescrivibili in alcune formulazioni dopo i 10 anni di età. La rosuvastatina, secondo le recenti indicazioni della European Atherosclerosis Society, potrebbe essere prescrivibile a partire dai 6 anni ma non rientra nella lista precedente e pertanto per l'erogazione in questa fascia d'età è necessario redigere una relazione personalizzata con documentazione scientifica di efficacia e sicurezza da sottoporre alla ASL di appartenenza che produrrà un giudizio ed autorizzerà o meno l'erogazione del farmaco.

Il trattamento viene indicato nei bambini più piccoli (<6 anni) solo se si osserva un incremento marcato dei livelli di colesterolo che spesso è indice della presenza di un fenotipo più severo (eterozigote composto/doppio/omozigote).

Per i bambini tra i 10 ed i 14 anni è auspicabile che il trattamento terapeutico determini una riduzione del 30% dell'LDL-colesterolo iniziale. Dopo i 14 anni, si considera soglia di efficacia il valore di LDL-C di 130 mg/dl. Dopo i 18 anni, la soglia di efficacia si abbassa a 100 mg/dl.

Nei pazienti adulti con FH, tenuto conto della scarsa efficacia della terapia dietetica, è raccomandabile l'inizio della terapia farmacologica il prima possibile dopo la diagnosi.

Allo stato attuale per l'età adulta o giovane-adulta i farmaci di prima scelta sono le statine.

Se necessario le statine possono essere utilizzate in associazione all'ezetimibe (associazioni precostituite o estemporanee).

Le statine sono inibitori dell'HMG-CoA reduttasi che rappresenta l'enzima che catalizza la conversione dell'HMG-CoA a mevalonato, tappa precoce della biosintesi ex novo del colesterolo.

L'ezetimibe è un farmaco che inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo attraverso l'inibizione del trasportatore di membrana NPC1-L1. Il suo effetto è quello di stimolare l'espressione dei recettori per le LDL sulla superficie cellulare potenziando l'effetto ipocolesterolemizzante delle statine. Infatti, se l'ezetimibe è usato in associazione alle statine è in grado di determinare un'ulteriore riduzione del 20% nei livelli di LDL-C.

In virtù della particolare resistenza della FH alla terapia farmacologica, negli adulti affetti da FH è consigliabile iniziare la terapia farmacologica impiegando le statine a più elevata potenza (atorvastatina e rosuvastatina), alla dose massima tollerata.

In caso di mancata o inadeguata risposta alla terapia di associazione statine più ezetimibe (LDL-C >130 mg/dl), nei pazienti adulti con FH e negli adolescenti (>12 anni) con diagnosi di HoFH si può prevedere l'impiego di anticorpi monoclonali diretti contro la proteina PCSK9.

Gli anticorpi monoclonali diretti contro la proteina PCSK9 inibiscono l'attività della proteina PCSK9, una molecola che agisce come inibitore dell'attività del recettore LDL.

L'impiego di questi farmaci (PCSK9i) è in grado di determinare quindi una ulteriore iperpressione dei recettori per le LDL con conseguente accelerata riduzione delle LDL e riduzione della LDL-C ematico.

Diverse molecole (evolcumab 140 mg/die sottocute, alirocumab 75 mg o 150 mg/die sottocute) sono ora prescrivibili negli adulti affetti da FH eterozigote (con età ≤ 80 aa). In particolare, in prevenzione primaria, se il valore di LDL-C è ≥ 130 mg/dL (nonostante terapia per almeno 6 mesi, con statine ad alta intensità, alla massima dose tollerata, ed ezetimibe) ed in prevenzione secondaria se il valore di LDL-C è ≥ 100mg/dL (nonostante terapia per almeno 6 mesi, con statine ad alta intensità, alla massima dose tollerata, ed ezetimibe). La prescrizione di questi farmaci richiede l'attivazione del Registro AIFA e di un Piano terapeutico che al momento nella Regione Lazio può essere compilato solo da Centri Prescrittori indentificati da una specifica Determina Regionale (Determinazione n. G10108 del 18/07/2017). Visto il rischio cardiovascolare a cui questi pazienti sono esposti, e alla luce dei nuovi target di LDL-C da mantenere in prevenzione secondaria, è in discussione una revisione ed un ampliamento dei criteri di prescrivibilità di tali farmaci. Sono inoltre in fase di sviluppo clinico terapie di silenziamento genico contro PCSK9 (inclisiran) e basate sull'inibizione di ANGPTL3 (evinacumab).

L'efficacia e la sicurezza di questi nuovi farmaci in età pediatrica sono attualmente in fase di studio.

La Lomitapide utilizza un'altra via metabolica per ridurre di LDL-C: in quanto inibisce una proteina di trasporto (microsomal triglyceride transfer protein, MTP) che risiede nel lume del reticolo endoplasmico ed è deputata all'assemblaggio delle apolipoproteine con i lipidi (in particolare trigliceridi) per formare le lipoproteine a livello del fegato e dell'intestino. L'effetto che si produce è una riduzione della sintesi dei chilomicroni e delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL) con conseguente riduzione della produzione endogena di LDL. Questo farmaco ha ricevuto l'approvazione in Italia per il trattamento della FH omozigote negli adulti e può essere prescritto alle dosi comprese tra 5 e 60 mg/die. La dispensazione del farmaco è ospedaliera (File F).

La sua efficacia e la sicurezza in età pediatrica sono attualmente in fase di studio.

Quando la terapia medica non raggiunga un controllo adeguato dei livelli plasmatici delle lipoproteine aterogene, o in caso di intolleranza alla terapia farmacologica, la LDL-afèresi (LDL-A) è riconosciuta come il trattamento di scelta per ridurre l'elevato rischio cardiovascolare.

Si tratta di una tecnica mirata ad indurre la eliminazione selettiva delle LDL dal plasma del paziente sfruttando un legame immunologico tra gli anticorpi policlonali anti-ApoB100 e le LDL; consiste nel separare il plasma del paziente dai globuli rossi attraverso un filtro separatore. Il plasma così separato viene adsorbito all'interno delle colonne dove sono contenute delle biglie di gel di sefariosio sulle quali sono adesi gli anticorpi policlonali sopra citati. Le colonne immunoadsorbenti, una volta saturate dalle LDL, vengono rigenerate e possono essere utilizzate per un singolo paziente per circa 20 trattamenti. A seconda del volume del plasma trattato si ha un decremento proporzionale del valore delle LDL iniziali. La specificità di tale procedura consente di eliminare solo le LDL senza alterare l'equilibrio delle altre sostanze plasmatiche. La LDL-A è indicata soprattutto nei pazienti affetti da HoFH.

Data la complessità (ancor più in età pediatrica) ed i costi, la LDL-A può essere effettuata esclusivamente in ambito ospedaliero da una équipe multidisciplinare specialistica.

4. Controlli di salute

Una volta fatta la diagnosi di FH, il paziente (sia in età adulta che pediatrica) dovrà essere seguito con controlli periodici regolari mirati a valutare l'aderenza alle prescrizioni terapeutiche e la sorveglianza dei potenziali effetti collaterali.

Il monitoraggio nell'adulto dovrà prevedere anche la esecuzione di test cardiologici e vascolari (ECG da sforzo ed ecodoppler dei vasi epiaortici almeno una volta l'anno). Per il bambino si dovrà provvedere ad un monitoraggio della crescita staturponderale e dello stato di salute generale.

Elenco degli esami/visite da proporre al paziente durante il follow-up clinico:

Visita con valutazione stile di vita, pressione arteriosa, indici antropometrici

Valutazione di CT, C-LDL, HDL-C e TG, transaminasi, CPK, esame urine e glicemia (ogni 4-6 mesi)

Ecocolordoppler vasi epiaortici, ECG a riposo e da sforzo (nei pazienti adulti, raccomandabile almeno una volta l'anno).

Specialisti da coinvolgere: Dietista, Endocrinologo, Cardiologo, Psicologo, Oculista, Angiologo/Radiologo (diagnostica vascolare non invasiva), Genetista (diagnosi molecolare).

Indicazioni: A seconda dell'attività di malattia e delle eventuali complicazioni.

5. Modalità di accesso al Centro e servizi offerti

5.1 Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

I pazienti pediatrici indirizzati al centro Dislipidemia dell'UO di Malattie Rare dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù vengono avviati ad un percorso unitario multidisciplinare.

Gli appuntamenti per la prima valutazione (consulenza/second opinion/eventuale presa in carico) possono essere prenotati telefonicamente presso la Segreteria della Unità Operativa di Malattie Rare dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Sede Roma Gianicolo, piazza S. Onofrio, 4 - Padiglione Giovanni Paolo II 2° piano) al numero 06 68593642 (dal lunedì al venerdì dalle ore 08,30 alle ore 17.00), per fax 06 68592914 o inviando una mail all'indirizzo ipercolesterolemiafamiliare@opbg.net

Durante la prima visita verrà eseguita una valutazione del paziente, esaminata l'eventuale documentazione clinica e programmata, se necessario, una successiva valutazione clinico-strumentale avviando il percorso diagnostico-terapeutico e di follow-up come descritto nel PDTA.

A seguito dell'emergenza da Covid-19, è stata inoltre recentemente attivata la possibilità di eseguire Televisite ambulatoriali di controllo, ufficialmente validate e rimborsate dal SSN, eventualmente pianificate dopo una prima visita eseguita in modalità tradizionale.

In caso di conferma di ipercolesterolemia suggestiva per FH, i bambini verranno inseriti in un calendario di controlli programmati ogni 6-12 mesi in regime di day hospital/visite ambulatoriali. Tale percorso diagnostico- terapeutico vede la partecipazione di un pediatra, un nutrizionista pediatra esperto in dislipidemia e di un genetista.

In base al sospetto clinico, il bambino potrà essere sottoposto alle indagini di genetica-molecolare utili alla conferma diagnostica ed alla identificazione del rischio di ricorrenza presso il Laboratorio di Genetica Medica. Quando indicato, potrà essere avviato trattamento mirato, farmacologico o aferetico se necessario. Per ogni caso indice identificato verrà ricercata la segregazione familiare e suggerito ai familiari adulti affetti di avviare analogo percorso assistenziale presso il centro di riferimento per l'adulto.

Medici referenti per l'Ambulatorio per le Dislipidemie Genetiche:

- Dott. Andrea Bartuli (bartuli@opbg.net)
- Dott.ssa Paola Sabrina Buonuomo (psabrina.buonuomo@opbg.net)
- Dott.ssa Marina Macchiaiolo (marina.macchiaiolo@opbg.net)
- Dott.ssa Ippolita Rana (ippolita.rana@opbg.net)

Medici referenti per la Diagnostica Molecolare:

- Prof. Antonio Novelli (antonio.novelli@opbg.net)
- Dott.ssa Maria Gnazzo (maria.gnazzo@opbg.net).

Medici referenti per la Terapia aferetica:

- dott.ssa Giovanna Leone (giovanna.leone@opbg.net)

Consulenti in aree specialistiche

- Oculista: dott.ssa Paola Valente (paola.valente@opbg.net)
- Dietista: dott.ssa Francesca Romano (francesca.romano@opbg.net)

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet dell'ospedale nella sezione dedicata <https://www.ospedalebambinogesu.it/dislipidemie-genetiche-101363/>

5.2 AO Policlinico Umberto I

UOC Medicina Interna e Malattie Metaboliche

Per i pazienti adulti, gli appuntamenti per la prima visita possono essere prenotati attraverso il RECUP (069939) indicando l'Ambulatorio della UOC identificato dal codice SMSC01 oppure recandosi presso il CUP del Policlinico Umberto (lunedì venerdì 7.30-16-30) ubicato presso il VII Padiglione; in entrambi i casi è necessaria richiesta da parte del medico di famiglia riportante la dicitura "prima visita internistica" e la nota "ipercolesterolemia. In alternativa, si può chiamare il Centro Interdipartimentale Malattie delle Malattie Rare (CIMR) del Policlinico Umberto , telefonando allo 06 49976914 Sportello Malattie Rare (dal lunedì al giovedì dalle 8.30 alle ore 13.30 e dalle ore 14.00 alle 17.00; il venerdì dalle ore 8.30 alle ore 13.30) oppure inviando una email a malattierare@policlinicoumberto1.it). Durante la telefonata un'infermiera addetta fornirà tutte le informazioni necessarie (indicazioni su come raggiungere gli ambulatori, su come formulare la richiesta di visita, esami precedenti a portare in visione, inclusi quelli dei familiari etc.).

Durante la prima visita sarà eseguita una valutazione clinica che prevede la ricostruzione dell'albero genealogico del paziente, e la ricerca dei segni fisici della malattia.

Nel caso in cui la diagnosi di ipercolesterolemia familiare fosse certa, si provvede nel paziente adulto alla esecuzione di alcuni test vascolari quali ECG a riposo, valutazione ecografica delle carotidi e misura dell'indice caviglia-braccio (ABI).

Nel caso in cui invece la diagnosi fosse non definita, si rinvierà il paziente a un successivo appuntamento che sarà fissato direttamente presso l'ambulatorio. .

A questo secondo appuntamento saranno invitati a partecipare anche i familiari di primo grado i quali saranno sottoposti, insieme al paziente, a un prelievo per la caratterizzazione del profilo lipidico e per la raccolta del DNA da utilizzare per la diagnosi molecolare. Se necessario, il prelievo sarà inviato p al laboratorio specializzato situato presso la UOC di Patologia Clinica (Prof. Antonio Angeloni) della AUO Policlinico Umberto I. I campioni per l'analisi genetica saranno inviato presso il laboratorio dedicato situato presso la UOC. I risultati degli esami di laboratorio di routine sono disponibili entro due giorni.

. La diagnosi molecolare si basa sul sequenziamento diretto dei tre geni candidati responsabili nel 98% dei casi di ipercolesterolemia familiare: il gene del LDLR, del PCSK9 e della APOB. I risultati della diagnosi molecolare sono disponibili in un tempo variabile (2- 5 mesi).) e verranno comunicati nel corso della visita ambulatoriale così da fornire opportuno counseling ed avviare o ottimizzare l'intervento terapeutico.

Una volta definita la diagnosi (al termine della prima visita o dopo gli approfondimenti diagnostici) sarà formulata una diagnosi scritta che sarà inviata al MMG. In ogni caso al termine della prima vista al paziente saranno fornite in prima istanza delle raccomandazioni di tipo nutrizionale da parte dello staff del centro.

Nel caso di diagnosi certa si provvederà anche all'inizio dell'opportuna terapia farmacologica.

Questo approccio iniziale sarà in ogni caso completato entro sei mesi dalla prima visita.

I pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare saranno sottoposti a controlli di follow-up che avranno cadenza quadrimestrale nel primo anno e bi-annuale, negli anni successivi. Al primo controllo successivo alla diagnosi sarà richiesto al paziente di eseguire un ECG da sforzo. Durante il follow-up le valutazioni vascolari (esame cardiologico, esame ecografico delle carotidi e ABI) saranno eseguite almeno una volta l'anno.

Tale percorso diagnostico- terapeutico vede la partecipazione di un internista e di un internista esperto in valutazioni vascolari che fanno parte dello staff della UOC, di un cardiologo esperto in test funzionali (Prof. Massimo Mancone) che opera in stretta collaborazione con la UOC, un medico di laboratorio (dott. Fabrizio Ceci) e un medico di laboratorio esperto in genetica medica (Prof. Marco Lucarelli) che collaborano entrambi con la UOC.

I medici referenti per l'Ambulatorio per le Dislipidemie Genetiche della UOC Medicina Interna e malattie Metaboliche sono:

- Prof. Marcello Arca (marcello.arca@uniroma1.it)
- Prof.ssa Marianna Maranghi (marianna.maranghi@uniroma1.it)
- Prof. Mario Fontana (mario.fontana@uniroma1.it)

- Dott.ssa Laura D'Erasmus (laura.derasmo@uniroma1.it)
- Dott.re Simone Bini (simone.bini@uniroma1.it)

UOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Andrologia

Per i pazienti adulti, è possibile prendere appuntamento per una prima visita presso la UOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Andrologia (Edificio ex V Clinica Medica), telefonando al numero Centro Unico Prenotazioni Regionale 06 99 39 (servizio attivo da lunedì a venerdì dalle 7.30 alle 19.30 e il sabato dalle 7.30 alle 13.00. Per prenotare è necessario essere muniti di richiesta del medico e codice fiscale, o inviando una richiesta all'indirizzo di posta elettronica a malattierare@policlinicoumberto1.it.

Durante la prima visita saranno effettuate anamnesi prossima, remota e familiare. L'esame obiettivo sarà eseguito per la ricerca dei segni clinici di malattia.

Nel caso in cui la diagnosi di ipercolesterolemia familiare sia certa, verrà consigliato al paziente di effettuare una visita cardiologica con ECG a riposo (Dipartimento di Cardiologia, Prof. Dario Vizza) e un ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici (Dipartimento di Radiologia, Dott. Giorgio Nardis).

Nel caso in cui invece la diagnosi non sia definita, verrà consigliato al paziente di effettuare prelievo per la raccolta del DNA da utilizzare per la diagnosi molecolare (il gene del LDLR, il gene PCSK9, il gene APOE e l'esone 26 del gene APOB). Tale campione sarà inviato presso il laboratorio specializzato situato presso la UOC di Patologia Clinica (Prof. Antonio Angeloni). I risultati della diagnosi molecolare saranno disponibili in un tempo variabile (4 settimane- 4 mesi).

Una volta definita la diagnosi (al termine della prima visita o dopo gli approfondimenti diagnostici) sarà rilasciata una relazione medica, scritta, che dovrà essere consegnata al MMG. Inoltre al termine della prima visita al paziente saranno fornite raccomandazioni di tipo nutrizionale e una dieta personalizzata da parte dei Nutrizionisti (Prof. Lorenzo Donini).

Nel caso di diagnosi certa si provvederà alla prescrizione dell'opportuna terapia farmacologica. I pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare saranno sottoposti a controlli di follow-up con richiesta di esami ematochimici ed esami strumentali (ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici, ECG a riposo, ECG da sforzo).

Tale percorso diagnostico-terapeutico vede la partecipazione di Endocrinologi, Specialisti esperti in ambito vascolare, Nutrizionisti, Cardiologi e di Genetisti. Tutti saranno coordinati dalla UOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Andrologia.

5.3 Fondazione Policlinico Agostino Gemelli

E' possibile prendere appuntamento per una prima visita per i pazienti adulti presso l'Ambulatorio per le Dislipidemie dell'UOS Patologie Metaboliche, Centro Malattie Endocrine e Metaboliche della Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS (3° piano ala A), telefonando al numero Centro Unico Prenotazioni 06 88805560 (lun-ven 8.00-15.00) muniti di impegnativa per "visita endocrinologica", o inviando una richiesta all'indirizzo di posta elettronica colesterolo@policlinicogemelli.it.

E' inoltre possibile effettuare la prenotazione online per prima visita, accedendo al sito <https://www.policlinicogemelli.it/prenotazioni-online/>, sempre con impegnativa per "visita endocrinologica" alla mano.

Il nostro Centro garantisce inoltre visite ambulatoriali urgenti entro 3 giorni lavorativi. La richiesta deve essere inviata dal medico curante per email:

colesterolo@policlinicogemelli.it / endocrinologia@policlinicogemelli.it / diabete@policlinicogemelli.it o per fax al numero 06 9480.3782 compilando il modulo scaricabile al seguente indirizzo: <https://www.policlinicogemelli.it/centri-specializzati/malattie-endocrine-metaboliche/>.

A seguito dell'emergenza da Covid-19, è stata inoltre recentemente attivata presso il nostro Centro la possibilità di eseguire Televisite ambulatoriali di controllo, ufficialmente validate e rimborsate dal SSN, che verranno eventualmente pianificate dopo una prima visita eseguita in modalità tradizionale.

Verranno fornite tutte le informazioni necessarie (indicazioni su come raggiungere gli ambulatori, su come formulare la richiesta di visita, esami precedenti da portare in visione, inclusi quelli dei familiari etc.).

Durante la prima visita sarà eseguita una valutazione clinica con anamnesi personale e familiare, esame obiettivo per la ricerca dei segni clinici di malattia, secondo i criteri del Dutch Lipid Clinic Network.

Nel caso in cui la diagnosi di ipercolesterolemia familiare fosse definita o comunque probabile, il paziente verrà indirizzato ad eseguire una accurata valutazione cardiologica presso il Dipartimento di Cardiologia del nostro Policlinico, completa di visita ed ECG basale e/o eventuale ECG sa sforzo. Viene inoltre consigliata una valutazione vascolare completa, con la possibilità di eseguire un ecodoppler dei vasi epiaortici direttamente presso i nostri ambulatori, e completare con un ecodoppler arterioso degli arti inferiori presso il Servizio di Angiologia del nostro Policlinico.

Nel caso in cui invece la diagnosi fosse possibile o probabile, ma comunque valutando ogni singolo caso, verrà consigliato al paziente di eseguire un prelievo di sangue venoso per la raccolta del DNA da utilizzare per la diagnosi molecolare di

ipercolesterolemia familiare, mediante NGS (Next Generation Sequencing). Nello specifico l'esame molecolare viene eseguito sull'intera regione codificante dei geni LDLR, PCSK9, APOE, APOB, STAP1 e LDLRAP1. Lo stesso test inoltre consente di effettuare la valutazione dei polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) associati alla forma poligenica di ipercolesterolemia familiare. Tale esame viene effettuato presso la

UOC di Chimica, Biochimica e Biologia Molecolare Clinica diretta dal Prof. Andrea Urbani, nella persona del Dott. Angelo Minucci, responsabile della UOS di Diagnostica Molecolare e Genomica.

I risultati della diagnosi molecolare saranno disponibili in un tempo variabile (4 settimane- 4 mesi).

Contestualmente, il paziente, laddove indicato, potrà essere arruolato nel progetto LPIGEN, e un ulteriore campione di sangue verrà prelevato per poi essere utilizzato per la diagnosi molecolare nel contesto dello stesso registro.

Una volta definita la diagnosi (al termine della prima visita o dopo gli approfondimenti diagnostici) sarà formulata una diagnosi scritta che sarà inviata al MMG. In ogni caso al termine della prima visita al paziente saranno fornite inoltre delle raccomandazioni di tipo nutrizionale e laddove fosse necessario, indirizzati a valutazione nutrizionale completa per la formulazione di una dieta personalizzata.

Nel caso di diagnosi certa si provvederà anche all'inizio dell'opportuna terapia farmacologica. Nello specifico, i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare geneticamente definita, o con un Dutch Score >9, o che abbiano già avuto eventi cardio-vascolari, avranno la possibilità di accedere, laddove fosse necessario alla prescrizione degli Ab monoclonali anti-PCSK9. Per i pazienti affetti dalle più gravi e rare forme di ipercolesterolemia familiare omozigote, è inoltre possibile intraprendere presso il nostro Centro, terapia con Lomitapide o, dopo opportuna valutazione multidisciplinare, con aferesi delle lipoproteine, in collaborazione con l'UOC di Nefrologia.

I pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare saranno sottoposti a follow-up più o meno stretto a seconda dei casi, (trimestrale, quadrimestrale o semestrale) con richiesta di esami ematochimici ed esami strumentali (ecocolordoppler dei tronchi sovra-aortici, ECG a riposo, ECG da sforzo).

Tale percorso diagnostico- terapeutico prevede pertanto una gestione multidisciplinare del paziente affetto da ipercolesterolemia familiare, basata sulla collaborazione integrata tra endocrinologo, nutrizionista, cardiologo, angiologo/chirurgo vascolare, nefrologo e medico di laboratorio.

Medici referenti per l'Ambulatorio per le Dislipidemie:

-Prof. Andrea Giaccari (andrea.giaccari@unicatt.it)

-Dott.ssa Simona Moffa (simona.moffa@gmail.com)

Medici referenti per la Diagnostica Molecolare:

-Prof. Andrea Urbani

-Dott. Angelo Minucci (angelo.minucci@policlinicogemelli.it).

Medici referenti per la Terapia aferetica:

-Prof. Giuseppe Grandaliano

-Dott. Alessandro Naticchia

-Prof. Pietro Manuel Ferraro

5.4 Fondazione Policlinico Tor Vergata

I pazienti adulti possono prenotare una prima visita presso l'Ambulatorio per le Dislipidemie del Centro Aterosclerosi – Fondazione Policlinico Tor Vergata (Linea 3 Blu - Entrata B - 1° Piano) telefonando al ReCUP Regionale al numero 80.99.39 (lun - ven dalle 7.30 alle 19.30, sab dalle 7.30 alle 11.00) . Per prenotare è necessario essere muniti di richiesta del Medico Curante ("Prima Visita Internistica per dislipidemia") e codice fiscale.

Nel corso della prima visita verrà raccolta l'anamnesi familiare e personale, e verrà condotto un esame obiettivo mirato all'identificazione dei segni clinici della malattia.

Qualora, sulla base dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, la diagnosi di malattia fosse certa, il paziente verrà indirizzato ad eseguire accertamenti cardio-vascolari, ed in particolar modo una Visita Cardiologica con ECG (Dipartimento di Cardiologia, Prof. Martuscelli) e un'ecocolordoppler dei vasi del collo (Centro Aterosclerosi – Prof.ssa Cardellini, Prof. Rizza, Dr.ssa Davato).

Se la diagnosi risultasse non definita, verrà consigliato al Paziente di eseguire una Visita di Genetica Medica, che potrà essere prenotata tramite CUP Aziendale, con eventuale prelievo di materiale genetico per la diagnosi molecolare. Il centro aderisce al Consorzio LPIGEN (Network Italiano per le Dislipidemie Genetiche) Il Paziente sarà quindi rivalutato presso il Centro in seguito ai risultati della diagnosi molecolare (4 settimane- 4 mesi).

In seguito all'inquadramento diagnostico, si potrà proporre al Paziente la terapia più adeguata al proprio profilo di rischio cardiovascolare inclusa una valutazione nutrizionale personalizzata (presso Centro medico dell'obesità – Prof. Sbraccia), e l'inserimento in un programma di follow-up laboratoristico e strumentale con cadenza semestrale.

Identificato il "paziente-indice", sarà quindi avviato uno screening a cascata, partendo dai familiari di primo grado che verranno convocati presso il Centro.

Tale percorso diagnostico-terapeutico è coordinato da un internista, che coordina gli altri specialisti coinvolti e che, in casi che prevedano un iter più articolato, ha la possibilità di avvalersi del ricovero presso il Day Hospital o il Reparto degenze di pertinenza del Centro stesso.

5.5 Azienda Ospedaliera Universitaria sant'Andrea

Per i pazienti adulti è possibile prenotare una visita presso l'ambulatorio dedicato per la diagnosi e cura della ipercolesterolemia severa e genetica presso la UOC Cardiologia chiamando al Centro Unico prenotazioni Regionale Lazio 06 9939 muniti di codice fiscale ed impegnativa del Medico curante per 'Prima visita cardiologica' (cod. CUR 89.77_7), nelle note deve essere specificato che la richiesta è per "Dislipidemie severe e familiari", o inviando la richiesta all'indirizzo di posta elettronica centro.ipercosterolemie@ospedalesantandrea.it

L'attività ambulatoriale è rivolta a pazienti adulti con ipercolesterolemia severa e forma sospetta o confermata di ipercolesterolemia familiare su base genetica. Durante la prima visita si valuterà l'assetto lipidico del paziente e il profilo di rischio per malattie cardiovascolari (sia nell'ambito di prevenzione primaria che in prevenzione secondaria).

A tutti i Pazienti nel corso della prima visita verrà effettuato anche controllo della PA clinica e valutazione della reattività vascolare (PWV, AI, PA centrale aortica, età vascolare) mediante misuratore non invasivo.

I Pazienti con forte sospetto di ipercolesterolemia su base genetica verranno inviati a visita presso il genetista per il sequenziamento dei principali geni responsabili delle forme familiari di ipercolesterolemia (LDLR, APOB, LDLRAP1, PCSK9, ApoE). Il campione ematico per lo studio del DNA verrà analizzato presso il laboratorio di Genetica presente all'interno della Struttura Ospedaliera.

Verranno fornite indicazioni per il trattamento farmacologico della dislipidemia e, a seconda del profilo di rischio, verranno programmati ulteriori test cardiologici e vascolari non invasivi al fine di diagnosticare o prevenire le manifestazioni della malattia aterosclerotica a livello del sistema cardiovascolare.

Verranno fornite inoltre raccomandazioni riguardo a modifiche delle abitudini alimentari e/o dello stile di vita.

Per le forme genetiche accertate o fortemente sospette si programmerà screening anche dei familiari di primo grado.

Medico responsabile del centro: Prof. Massimo Volpe

Medico referente del Centro delle Malattie Rare per la diagnosi e cura della ipercolesterolemia familiare: Dott.ssa Sofia Abbolito (sofia.abbolito@ospedalesantandrea.it)

Indirizzo email: centro.ipercosterolemie@ospedalesantandrea.it

5.4 Aspetti socio-assistenziali

I centri forniscono la certificazione necessaria per la richiesta di esenzione quando pertinente.

All'accertamento della diagnosi viene suggerito il percorso più idoneo per usufruire dei provvedimenti secondo la Legge 104/1992 (età pediatrica ed eventualmente età adulta a seconda dell'interessamento d'organo e della qualità della vita).

6. Collaborazioni del Centro con altri centri nazionali ed internazionali

I centri coinvolti mantengono una stretta collaborazione con i centri nazionali per le dislipidemie che fanno riferimento alla Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi e con i maggiori centri di Lipidologia internazionali:

<http://www.sisa.it/LIPIGEN/>

<http://www.associazioneanif.it/>

<http://www.gip-fh.it/>

www.theFHfoundation.org

<https://www.eas-society.org/>

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208
2. Bertolini S, Calandra S, Arca M, et al; Italian Study Group of Homozygous Familial Hypercholesterolemia. Homozygous familial hypercholesterolemia in Italy: Clinical and molecular features. *Atherosclerosis* 2020 Nov;312:72-78
3. Buonomo PS, Mastrogiorgio G, Leone G, et al. Evolocumab in the management of children <10 years of age affected by homozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2021 May;324:148-150.
4. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217:3-46
5. Decarlis S, Giovannini M. Proposta di linee guida per la prevenzione in età pediatrica dell'aterosclerosi. Società Italiana di Nutrizione Pediatrica. www.clinped.unimi.it/lineegui.it
6. DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Clinical Guidelines and Evidence Review for Familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. 2008. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners..+
7. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, et al. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011 Oct;218(2):272-80
8. EAS Consensus Statement. *Eur Heart J*. 2015; 36(36):2 425-37
9. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818
10. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, et al. ; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The Agenda for Familial Hypercholesterolemia: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Dec 1;132(22):2167-92
11. Haney EM, Huffman LH, Bougatsos C, Freeman M, Steiner RD, Nelson HD 2007 Screening and treatment for lipid disorders in children and adolescents: systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Pediatrics* 120:e189–e214
12. Huynh K. Dyslipidaemia: Assessing the efficacy and safety of evolocumab and alirocumab. *Nat Rev Cardiol*. 2015 May;12(5):261.
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188
14. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension and Obesity in Youth Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948-67
15. NICE Clinical Guideline 71. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. Disponibile al sito www.nice.org.uk/CG071
16. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, et al; HAUSER-RCT Investigators. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Oct 1;383(14):1317-1327.
17. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific lowdensity lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 791-803.
18. Stephen R. Daniels, Frank R. Greer and the Committee on Nutrition. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood. *Pediatrics* 2008;122:198-208
19. Stephen R. Daniels. Pediatric guidelines for dyslipidemia. *J Clin Lipid* 2015; 9: S5–S10
20. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A, Drogari E. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7.
21. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N, van Bockxmeer F, et al. Familial Hypercholesterolaemia Australasia Network Consensus Group (Australian Atherosclerosis Society). Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atherosclerosis* 2011; 12: 221-263.

Contenuti aggiornati a agosto 2021