

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia a jej liečba, skrining cholesterolu v detskom veku na Slovensku

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.¹, MUDr. Martin Matejka, PhD.², MUDr. Jana Malinová³

¹Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita A. Dubčeka, Trenčín

²MEDMA, Ambulancia pre deti a dorast, Dunajská Lužná

³Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

Od roku 2004 sa na Slovensku realizuje v rámci preventívnych prehliadok u všeobecných lekárov pre deti a dorast univerzálny, plošný skrining celkového cholesterolu plne hrađený zdravotnými poisťovňami podľa metodického pokynu MZ SR na primárnu prevenciu srdcovo-cievnych ochorení u detí. Od roku 2004 doteraz malo vyšetrenú hladinu celkového cholesterolu v rámci preventívnych prehliadok u všeobecných lekárov pre deti a dorast v 11. a 17. roku života viac ako 900 000 detí. Je reálne očakávať identifikáciu jedinca s homozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie. Významný pokrok v liečbe tejto závažnej formy hypercholesterolémie umožňuje zmenu v kvalite života pacienta.

Kľúčové slová: hyperlipoproteinémie, familiárna hypercholesterolémia, homozygotná familiárna hypercholesterolémia, LDL cholesterol, inhibitory PCSK9, lomitapid, mipomersen

Homozygous familial hypercholesterolemia and its treatment, cholesterol screening in children in Slovakia

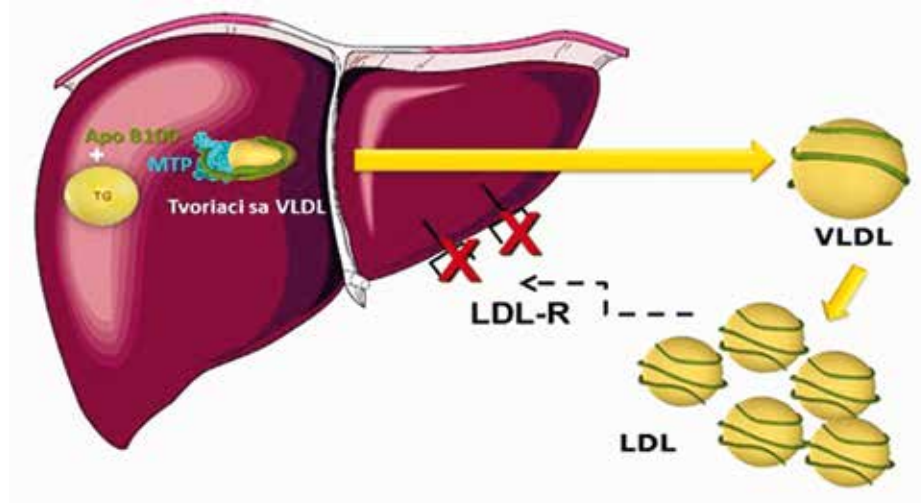
Since 2004 the universal screening of total cholesterol has been carried out within the preventive medical check-ups by the general practitioners for children and adolescents in Slovakia. All children are tested and this test is fully covered by all health insurance companies (the guideline for the primary prevention of cardiovascular disease in children, the Ministry of Health Care of the SR). Since 2004 until now over 900.000 children in their 11th and 17th year of life have been examined for the total cholesterol within the preventive medical check-ups at the general practitioners for children and adolescents. It is realistic to expect the identification of an individual with homozygous familial hypercholesterolemia. The significant progress in the treatment of such serious form of hypercholesterolemia enables the change in the quality of life of the patient.

Key words: hypolipoproteinemia, familial hypercholesterolemia, homozygote familial hypercholesterolemia, LDL cholesterol, inhibitor PCSK9, lomitapid, mipomersen

Familiárna hypercholesterolémia (FH) je relatívne častá genetická porucha s výskytom 1 : 300 osôb, ktorá však môže mať život ohrozujúce následky (5). Genetický defekt ovplyvňuje funkciu génu pre LDL receptor (receptor pre lipoproteíny s nízkou hustotou, LDL-R) a dedí sa podľa autozomálne dominantného vzoru dedičnosti (6, 8) (obrázok 1).

Niektoré mutácie vedú k úplnej strate aktivity LDL-R (< 2 % aktivity, receptor-negatívni pacienti), iné mutácie výrazne redukujú aktivitu LDL-R (< 30 % aktivity, receptor-defektní pacienti) (9). Napriek obrovským pokrokom v genetickom testovaní, až u 40 % pacientov s klinickou diagnózou a manifestáciou ochorenia sa nepodarí rozpoznať kauzálnu mutáciu (11).

Obrázok 1. Defektný LDL receptor u pacientov s HoFH vedie k poruche katabolizmu LDL cholesterolu



Pediatr. prax, 2016, 17(2): 59–62

Skrining celkového cholesterolu v detskom veku v Slovenskej republike

Od roku 2004 sa na Slovensku realizuje v rámci preventívnych prehliadok u všeobecných lekárov pre deti a dorast univerzálny plošný skrining celkového cholesterolu plne hrađený zdravotnými poisťovňami (metodický pokyn na primárnu prevenciu srdcovo-cievnych ochorení u detí, MZ SR) (29). Do roku 2014 malo vyšetrenú hladinu celkového cholesterolu v rámci preventívnych prehliadok u všeobecných lekárov pre deti a dorast v 11. a 17. roku života viac ako 900 000 detí. Skriningom sa doteraz identifikovali jedinca s heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie (HeFH) (30). Podľa štatistických údajov je reálne očakávať v blízkom čase identifikáciu jedinca s homozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie (HoFH), ktorá postihuje približne jedného človeka z milióna ľudí. Súčasný poznatky naznačujú, že prevalencia ochorenia by mohla byť aj vyššia, a že jeden postihnutý s HoFH by mal byť diagnostikovaný spomedzi 300 tisíc jedincov (12). Významný pokrok v liečbe tejto závažnej formy hypercholesterolémie umožňuje zmenu v kvalite života pacienta.

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia (HoFH)

Veľmi zriedkavo získa jedinec mutované kópie LDL receptora od oboch rodičov – vzniká homozygotná forma familiárnej hypercholesterolémie, ktorá sa prejavuje veľmi prudkým vzostupom hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) v krvi v rozsahu medzi 12,9 – 25,9 mmol/l (500 – 1 000 mg/dl).

Z pohľadu genetiky, pacienti s HoFH môžu mať dve identické mutácie v géne pre LDL-R (pravý homozygot), dve rôzne mutácie v géne pre LDL-R (združený heterozygot), dve 2 rôzne mutácie na dvoch rôznych génoch postihujúcich funkciu LDL-R (dvojité heterozygot) alebo dve mutácie v autozomálne recesívnom LDL-RAP1 géne (autozomálne recesívna hypercholesterolémia) (10).

Klinické prejavy homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie

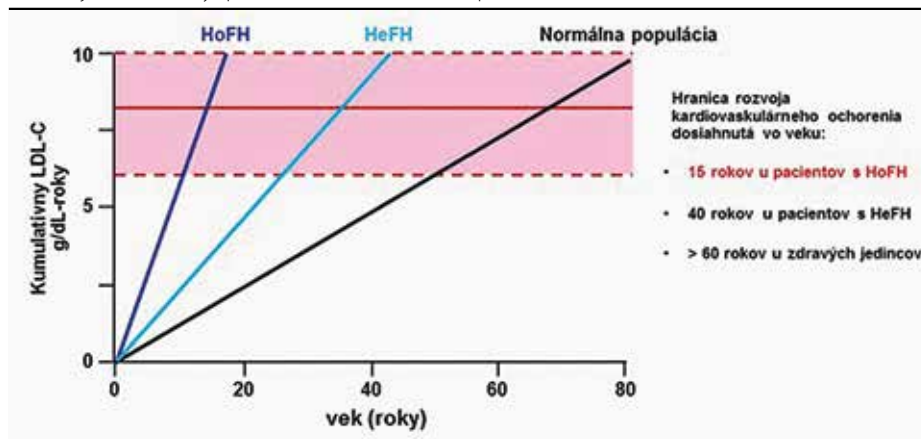
Príznaky homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie sú spôsobené prítomnosťou veľmi vysokej hladiny cholesterolu už od narodenia. Očakávaná dĺžka života pacientov s HoFH je výrazne skrátená a pacienti často umierajú už v treťom decéniu.

Dominantnú úlohu má LDL-C. Výrazný nadbytok LDL-C v krvi spôsobuje ukladanie tuku a vápnika v stenách ciev, čo spôsobuje ich zúženie alebo uzáver. Tento proces je známy ako ateroskleróza (obrázok 2).

Typické prejavy (obrázok 3) vo včasnom veku sú:

- Vysoká hladina cholesterolu môže mať za následok ukladanie cholesterolových depozitov do kože a do šliach – ide o tzv. xantómy. Kožné xantómy sú prítomné už pri narodení alebo sa vyvíjajú v ranom detstve. Xantómy šliach sú prítomné v neskoršej fáze ochorenia (najmä okolo Achillovej šľachy). Predilekčné miesta výskytu kožných xantómov sú najmä na očných viečkach a medzi prstami, šľachové xantómy sú najčastejšie lokalizované predovšetkým na Achillovej šľache a šľachách extenzorov prstov.
- Arcus lipoides corneae.
- Kĺbové ťažkosti ako napríklad bolesti kĺbov a šliach.
- Ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych ciev, cerebrovaskulárne ochorenia a aortálna stenóza. V závislosti od závažnosti a dĺžky trvania prítomnosti vysokej hladiny LDL-C, môžu aj mladí pacienti s HoFH dostať srdcový infarkt alebo náhlu cievnu mozgovú príhodu, ktoré spôsobuje veľmi zrýchlené starnutie ciev (pred dosiahnutím veku 20 rokov).

Obrázok 2. Hypotetický vzťah medzi kumulatívnou hladinou cholesterolu (v rokoch) a rozvojom závažnej aterosklerózy (prevzaté z Horton et al. J Lipid Res. 2009;50:S172)



Obrázok 3. Kožné xantómy a ischemická choroba srdca



Diagnostika

Je dôležité diagnostikovať homozygotnú familiárnu hypercholesterolémiu vo včasnom štádiu, pretože skorým začiatkom podávania liečby sa môže znížiť riziko sekundárnych ochorení (13). Ochorenie sa diagnostikuje dôkladným odobratím pacientovej anamnézy (vrátane rodinnej anamnézy), na základe podrobného fyzikálneho vyšetrenia a stanovenia hladiny lipidov v krvi (najmä výrazne zvýšenej hladiny LDL-C) (14). Na stanovenie diagnózy sú potrebné nasledujúce kritériá (15):

- Celkový cholesterol bez liečby 17 – 26 mmol/l, LDL-cholesterol > 13 mmol/l
- Obaja rodičia majú heterozygotnú formu FH
- Cholesterolové depozity (xantómy) v koži alebo šľachách pred dosiahnutím veku 10 rokov, arcus lipoides corneae
- Významná hypercholesterolémia u najbližšej rodiny a/alebo predčasný výskyt kardiovaskulárnych ochorení (napríklad srdcový infarkt a náhla cievna mozgová príhoda v mladšom veku)

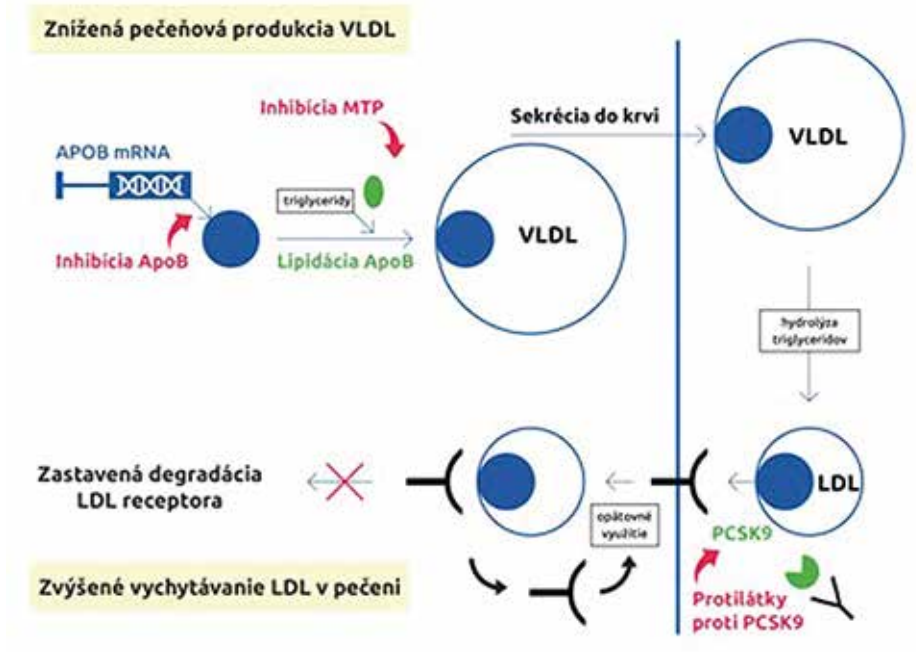
Vždy, keď je to možné, je u týchto pacientov potrebné získať genetické potvrdenie HoFH. Musia sa vylúčiť iné formy primárnej hyperlipoproteinémie a sekundárne príčiny hypercholesterolémie (napr. nefrotický syndróm, hypotyreóza).

Liečba

Homozygotná familiárna hypercholesterolémia sa má liečiť v špecializovanom lipidologickom centre. Cieľom liečby je čo najväčšie zníženie hladiny LDL cholesterolu v krvi (16, 17).

Spoločnou vlastnosťou doteraz používaných postupov je, že v konečnom dôsledku zvyšujú expresiu LDL receptorov. Zvýšená expresia nefunkčných alebo čiastočne funkčných LDL receptorov, ako je to v prípade HoFH, má iba obmedzený alebo žiaden účinok (18).

- Pacienti s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou nedostatočne reagujú na opatrenia súvisiace s **úpravou stravy** a konvenčnú farmakologickú liečbu na zníženie hladiny cholesterolu.
- **Statíny** znižujú hladinu LDL-C potláčaním prirodzenej syntézy cholesterolu v organizme – inhibujú HMG-CoA reductázu a tým spomaľujú jeho tvorbu, čo následne vedie k zvýšenej regenerácii funkčných LDL receptorov v pečeni.
- **Ezetimib** pôsobí na kefkovom leme enterocytov tenkého čreva a inhibuje absorpciu cholesterolu.
- **Sekvestranty** žľčových kyselín tvoria neabsorbateľné zlúčeniny so žľčovými kyselinami, inhibujú ich entero-hepatálnu reabsorpciu a zvyšujú stratu žľčových solí stolicou.

Obrázok 4. Porovnanie mechanizmu účinku nových terapeutických látok

K novším prístupom v liečbe HoFH patrí LDL aferéza, ktorá prechodne znižuje hladinu LDL-cholesterolu o viac ako 50 %, a tým odďaľuje nástup a progresiu aterosklerózy. Ide o metódu pripomínajúcu dialýzu, počas ktorej sa odstraňuje LDL-cholesterol z krvného riečiska. Efekt LDL aferézy je iba prechodný, preto sa musí opakovať týždenne alebo každé dva týždne a je indikovaná deťom s jednoznačne stanovenou diagnózou. Aj napriek kombinácii so v súčasnosti dostupnou bežnou farmakologickou liečbou zostáva hladina LDL-C často veľmi vysoká (19).

Výsledky liečby je možné výrazne zlepšiť pomocou nových liečebných prístupov, ako je napríklad inhibícia syntézy apolipoproteínu B (Apo-B), inhibícia PCSK9 (proprotein konvertáza subtilisin/kexin typ 9) alebo MTP (mikrozomálny triglycerid-transfer proteín) a tieto farmakologické prístupy sú po prvýkrát schopné poskytnúť účinnú pomoc.

■ V súčasnosti prebieha intenzívny výskum zameraný na možnosť **inhibície funkcie PCSK9** s cieľom znížiť hladiny LDL-C. PCSK9 reguluje expresiu LDL-receptora na bunkových membránach tým, že posilňuje degradáciu LDL-receptora v lyzozómoch. V prípade zvýšenej aktivity PCSK9 dochádza k poklesu počtu LDL-receptorov na membráne hepatocytov a nárastu LDL-C v plazme, a naopak, pri zníženej koncentrácii (inhibícii) PCSK9 je na povrchu hepatocytov exprimovaných viac LDL-receptorov a toto má za následok pokles plazmatických hladín LDL-C (20). V klinickom vývoji a čoskoro v liečbe pacientov s HoFH sú k dispozícii

evolocumab – humánna monoklonová protilátka IgG2 a alirocumab – humánna monoklonová protilátka IgG1 (21, 22).

■ **Mipomersen** je liek inhibujúci syntézu apolipoproteínu B zásahom do jeho produkcie na úrovni mRNA a tým znižuje jeho koncentráciu v hepatocytoch a plazme. Má vplyv aj na tvorbu ApoC-III. Je dostupný v liečbe familiárnej hypercholesterolémie v Spojených štátoch, v Európe zatiaľ nebol agentúrou EMA schválený.

■ **Lomitapid** je perorálne podávaný inhibitor mikrozomálneho triglyceridového transfer proteínu (MTP), ktorý inhibuje syntézu chylomikrónov a lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou a tým redukuje plazmatické hladiny LDL cholesterolu (23). Normálna koncentrácia a funkcia MTP je nevyhnutná na správnu tvorbu a sekréciu molekuly Apo B – obsahujúcu lipoproteíny – v pečeni a čreve (24). Lomitapid viaže a inhibuje MTP, a tým predchádza tvorbe molekúl apo B – obsahujúcich lipoproteíny v hepatocytoch a enterocytoch. Toto vedie k zníženiu tvorby VLDL a chylomikrónov a tým k redukcii LDL-cholesterolu v plazme. Liek je schválený na liečbu dospelých pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HoFH). Je indikovaný ako doplnok k diéte s nízkym obsahom tukov a k iným liekom na zníženie hladiny lipidov s aferézou lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) alebo bez nej (25). U pacientov, ktorým bol v liečbe pridaný lomitapid sa dosiahol 40 % pokles plazmatických hladín LDL cholesterolu už

počas obdobia prvých 26 týždňov sledovania a tento pokles pretrvával až do 78. týždňa sledovania. Na základe publikovaných dát by mohla byť táto liečba prelomom v manažmente dyslipidémii u pacientov s vysokým resp. veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom (27).

Záver

Diagnóza HoFH predstavuje pre lekárov ako aj pre pacientov a ich rodiny veľkú výzvu. Keďže sa vyskytuje extrémne zriedkavo, je povedomie o tomto ochorení medzi verejnosťou veľmi nízke. Cieľom liečby je znížiť riziko vzniku srdcovo-cievnych ochorení pomocou opatrení, ktoré zahŕňajú pravidelné lekárske ošetrenia a prehliadky v špecializovanom centre. Skutočnosť, že HoFH sa niekedy diagnostikuje až po prekonaní cievej mozgovej príhody, poukazuje na to, že v zdravotníckych zariadeniach mimo špecializovaných centier nie je dostatočný počet prípadov a skúseností na poskytovanie najlepšieho možného spôsobu liečby HoFH.

Pacienti s HoFH a ich rodiny sa musia naučiť žiť s ochorením, na čo potrebujú lekársku pomoc, náležité výživové poradenstvo, pomoc pri tvorbe správnej diéty (inštrukcie na varenie, recepty, odporúčania ohľadom nákupu vhodných potravín a prístup k výživovým doplnkom), vhodné a pravidelné cvičenie a vyhýbanie sa rizikám. Potrebná je aj psychologická podpora a v súvislosti s plánovaním rodiny a túžbou mať deti významné miesto zaujíma aj genetické poradenstvo. Na zabezpečenie kvality života pacientov a ich rodín je nevyhnutný holistický prístup.

Literatúra

1. Raal FJ, Santos RD, Blom DJ, et al. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. *Circulation*. 2011;124(20):2202–2207.
2. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965;31:321–327.
3. Kostner GM, Laggner P. Chemical and physical properties of lipoproteins. In: *Human Plasma Lipoproteins (Clinical Biochemistry)* (eds. J.C. Fruchart and J. Shepherd) Walter de Gruyter, Berlin, 1989;23–54.
4. Oravec S. Hyperlipoproteinémie – úvod do problematiky porúch metabolizmu lipoproteínov. Univerzita Komenského v Bratislave 2012:1–71.
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–3490.
6. Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232:34–36.
7. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S1–S8.

8. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3 Suppl):S9–S17.
9. Marais AD. Familial hypercholesterolaemia. *Clin Biochem Rev*. 2004;25(1):49–68.
10. Humphries SE, Whittall RA, et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet*. 2006;43:943–949.
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34:3478–3490.
12. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J*. 2014 (doi:10.1093/eurheartj/ehu058).
13. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel on Familial H. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2014;35:2146–2157.
14. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolaemia. Current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):262–268.
15. Santos RD. What are we able to achieve today for our patients with homozygous familial hypercholesterolaemia, and what are the unmet needs? *Atherosclerosis Supplements* 15. 2014;2:19–25.
16. Raal FJ. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolaemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124(20):2202–2207.
17. Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5(3Suppl):S1–S8.
18. Lexicomp Drug information Handbook, 7th Edition, Merck. Zetia (ezetimibe) tablets, Prescribing Information. Data on File, 2012.
19. Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2012;6(4):331–339.
20. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34:154–156.
21. Koren JM, Lundquist P, Bolognese M, et al. Anti-PCSK9 Monotherapy for Hypercholesterolemia – The MENDEL-2 Randomized, Controlled Phase 3 Clinical Trial of Evolocumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(23):2531–2540.
22. Robinson J, Farnier M, Krempf M, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in high cardiovascular risk patients. First results for ODYSSEY LONG TERM study in 2341 patients. Presented on August 31, 2014 at the 2014 European Society of Cardiology (ESC) Congress, Barcelona, Spain, August 30 – September 3, 2014
23. Hussain MM, Shi J, Dreizen P. Microsomal triglyceride transfer protein and its role in apoB-lipoprotein assembly. *J Lipid Res*. 2003;44:22–32.
24. Liao W, Hui TY, Young SG, Davis RA. Blocking microsomal triglyceride transfer protein interferes with apoB secretion without causing retention or stress in the ER. *J Lipid Res*. 2003;44:978–985.
25. Lyseng-Williamson KA, Perry CM. Lomitapide: a guide to its use in adults with homozygous familial hypercholesterolaemia in the EU. *Drugs Ther Perspect*. 2013;29:373–378.
26. Cuchel M. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2013;381:40–46; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0).
27. Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, et al. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124(20):2202–2207.
28. Bruckert E. Recommendations for the management of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: Overview of a new European Atherosclerosis Society consensus statement. *Atherosclerosis Supplements* 15. 2014;2:26–32.
29. Metodický pokyn pre primárnu prevenciu srdcovocievnych ochorení u detí a dospelých. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR 2004; čiastka 49–51:404–407.
30. Šimurka P. Primárna prevencia srdcovocievnych ochorení v detskom veku. *Cardiol*. 2008;17(2):75–78.

MUDr. Pavol Šimurka, PhD.

Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita A. Dubčeka
Študentská 2, 911 50 Trenčín
pavol.simurka@fntn.sk

