

Je familiární hypercholesterolemie v České republice pod kontrolou?

T. Freiburger¹, R. Češka²

¹ Genetická laboratoř Centra kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno, ředitel prof. MUDr. Jan Černý, CSc.

² III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Česká republika se v roce 1997 připojila k mezinárodnímu projektu MedPed (Make early diagnosis to Prevent early deaths), jehož hlavním cílem je výrazná redukce počtu úmrtí v důsledku předčasné klinické manifestace aterosklerózy u pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH). Důraz je kladen na včasnou diagnostiku, zejména u všech dostupných rodinných příslušníků již diagnostikovaných pacientů, a na včasné podání adekvátní hypolipidemické terapie. Pod záštitou České společnosti pro aterosklerózu byla vytvořena síť center zabývajících se závažnými vrozenými dyslipidemiemi. V rámci této sítě a v součinnosti s dalšími spolupracujícími lékaři bylo zachyceno již 3 208 pacientů z 2 377 rodin, což představuje 16 % z očekávaného počtu 20 000 pacientů s FH v ČR. Onemocnění však zdaleka není v České republice pod kontrolou. Hlavním cílem pro nejbližší období je výrazné zvýšení počtu vyšetřených osob v postižených rodinách, aby počet diagnostikovaných a léčených pacientů s FH v jedné rodině vzrostl ze současných 1,3 na několikanásobek.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie – včasná diagnostika – MedPed

Is familial hypercholesterolemia under control in the Czech Republic?

Summary: In 1997, the Czech Republic joined the international project MedPed (Make early diagnosis to Prevent early deaths), the principal objective of which is to dramatically reduce the number of deaths caused by the premature clinical manifestations of atherosclerosis in patients with familial hypercholesterolemia (FH). Stress has been laid on a timely diagnosis, especially in family members of patients who have already been diagnosed with the disease, and on timely application of adequate hypolipidemic therapy. A network of centres dealing with severe inborn dyslipidemias has been set up under the auspices of the Czech Society for Atherosclerosis. As many as 3,208 cases of dyslipidemia from 2,377 families have been detected thanks to the network and to the contribution of cooperating doctors; this represents 16 % of the estimated number of 20,000 patients with FH in this country. However, the disease is far from being under control in the Czech Republic. The principal objective for the immediate future is to dramatically increase the number of people screened within affected families; thus multiplying the current rate of diagnosed and treated patients with FH within each family from its current value of 1.3.

Key words: familial hypercholesterolemia – timely diagnosis – MedPed

Úvod

Familiární hypercholesterolemie (FH) je závažné vrozené onemocnění, které je charakterizováno výrazně zvýšenými koncentracemi LDL-cholesterolu (a tedy i celkového cholesterolu) v plazmě a předčasnou klinickou manifestací ischemické choroby srdeční (ICHS) [1,2]. Mezi jedinci s FH se fatální nebo nefatální koronární příhoda projeví u více než 50 % mužů do věku 50 let a 30 % žen do věku 60 let [3]. Onemocnění se ve většině rozvinutých zemí vyskytuje s frekvencí 1 : 500 [2]. Data z velkých dvojitě zaslepe-

ných placebem kontrolovaných randomizovaných studií, která lze aplikovat i na pacienty s FH, jednoznačně ukazují, že léčba statiny vede k významné redukci kardiovaskulární i celkové morbidity a mortality [4,5]. Včasná identifikace postižených jedinců je tedy neobvykle důležitá, protože včasné zahájení hypolipidemické léčby statiny může významně snížit jejich kardiovaskulární riziko. Právě včasná diagnostika FH je ovšem celosvětovým problémem. Většina pacientů zůstává stále nediodagnostikována nebo je dia-

gnostikována až po první klinické manifestaci ICHS. Odhadovaný počet diagnostikovaných pacientů se pohybuje od < 1 % (např. v Rusku) až po 20 % v Nizozemí, kde je od roku 1994 uplatňován program aktivního vyhledávání pacientů s FH podporovaný státem [6]. Tento program je aplikací mezinárodního projektu MedPed (Make early diagnosis to Prevent early deaths in Medical Pedigrees), jehož hlavním cílem je diagnostikovat a adekvátně léčit co největší počet pacientů s FH, a významně tak redukovat počet předčasných úmrtí v důsledku aterosklerózy [7]. Bylo prokázáno, že přístup

Tab. 1. Hodnoty 95. percentilu pro celkový a LDL-cholesterol specifické pro českou populaci podle věku a pohlaví.

věk	celkový cholesterol (mmol/l)		LDL-cholesterol (mmol/l)	
	muži	ženy	muži	ženy
1–17	6,27	6,26	4,22	4,76
25–34	7,23	6,31	4,76	4,15
35–44	7,71	7,35	5,26	4,99
45–54	7,80	7,98	5,28	5,38
55–64	8,01	8,62	5,46	6,09

Podle Šamáněk M a Urbanová Z [9] a Cífková R (osobní komunikace)

Tab. 2. Koncentrace celkového a LDL-cholesterolu (v závorkách) rozhodné pro stanovení diagnózy FH – MedPed kritéria. Předpokladem jsou normální koncentrace triacylglycerolů a vyloučení sekundární hypercholesterolemie. Koncentrace celkového a LDL-cholesterolu jsou v mmol/l.

věk	stupeň příbuznosti k probandovi			obecná populace	„100%“ pravděp.
	první	druhý	třetí		
< 20	5,7 (4,0)	5,9 (4,3)	6,2 (4,4)	7,0 (5,2)	(6,2)
20–29	6,2 (4,4)	6,5 (4,7)	6,7 (4,8)	7,5 (5,7)	(6,7)
30–39	7,0 (4,9)	7,2 (5,2)	7,5 (5,4)	8,8 (6,2)	(7,2)
> 39	7,5 (5,3)	7,8 (5,6)	8,0 (5,8)	9,3 (6,7)	(7,8)

Podle Williams et al. [10].

používaný v rámci projektu MedPed je vysoce efektivní i z hlediska vynaložených nákladů [8]. Česká republika přistoupila k tomuto projektu v roce 1997.

Diagnostika familiární hypercholesterolemie (FH)

Rodinná anamnéza

FH se vyznačuje autozomálně dominantním typem dědičnosti, což znamená přítomnost onemocnění u jednoho z rodičů, jednoho z prarodičů, poloviny sourozenců a poloviny potomků postiženého probanda. V rodinné anamnéze je tedy nutno pátrat po vysokém cholesterolu, šlachových xantomech a předčasném výskytu ICHS (u mužů do 50, u žen do 60 let věku), především u prvostupňových příbuzných. Homozygotní forma onemocnění, při níž jsou postiženi oba rodiče, je velmi vzácná (1 : 1 000 000).

Klinické projevy

Kromě předčasného výskytu kardiovaskulárních příhod v osobní anamnéze

zjišťujeme přítomnost šlachových xantomů, které jsou pro FH patognomické. Vyšetření Achillovy šlachy a šlach dalších extenzorů by nemělo být opomenuto, i když podle údajů z národní databáze není frekvence šlachových xantomů u českých pacientů s FH příliš vysoká a jejich absence rozhodně FH nevylučuje. Jsou zaznamenány u 2,4 % českých pacientů do 45 let věku a u 13,3 % pacientů věku 45 let a starších. Xantelazmata víček a arcus lipoides na rohovce patří k nespecifickým známkám choroby, ovšem jejich výskyt v nižších věkových skupinách může diagnózu FH podpořit. Klinické projevy obvykle chybějí u dětí a mladých dospělých. U pacientů s homozygotní formou FH se objevují i planární xantomy a k infarktům myokardu dochází již v prvních dvou dekádách života.

Biochemické markery

Důležitým diagnostickým pomocníkem jsou koncentrace celkového a přede-

vším LDL-cholesterolu, přičemž by se mělo vycházet alespoň ze 2 měření. Nej přesnější je použití hodnot specifických pro danou populaci, věk a pohlaví (tab. 1). Diagnóza FH je zvažována při překročení hranice 95. percentilu za předpokladu, že byla vyloučena sekundární hypercholesterolemie. Koncentrace triacylglycerolů jsou typicky v normálních mezích, koncentrace HDL-cholesterolu jsou také normální nebo mohou být sniženy. Samotná biochemická kritéria ovšem nejsou pro potvrzení diagnózy FH dostačující, a to vzhledem k překrytí s hodnotami nacházenými u části zdravé populace, resp. u osob s jinými formami hypercholesterolemie (familiární kombinovaná hyperlipidemie, těžší polygenní hypercholesterolemie apod.) [8]. Kritéria MedPed zohledňují skutečnost, že příbuzní pacienta s již diagnostikovanou FH mají ve srovnání s jedinci obecné populace vyšší pravděpodobnost, že jsou rovněž postiženi, a proto pro ně byly vypočteny odlišné hraniční hodnoty rozhodné pro diagnózu, a to v závislosti na stupni příbuznosti (tab. 2). Homozygoti FH mají koncentrace celkového cholesterolu nad 16 mmol/l.

Molekulárně genetická diagnostika

V současné době jsou známy 3 geny, jejichž defekt vede k autozomálně dominantní formě vrozené izolované hypercholesterolemie (ADH). Mutace v genu pro LDL receptor (LDLR), jež jsou příčinou klasické FH, způsobují významné snížení počtu funkčních receptorů pro LDL-cholesterol na povrchu jaterních buněk a tím vedou k hromadění LDL-cholesterolu v plazmě a jeho zvýšenému ukládání ve stěnách cév i jiných tkáních [1]. Dnes je známo více než 800 mutací v tomto genu a jejich počet stále narůstá (<http://www.ucl.ac.uk/fh> a <http://umd.necker.fr>). Podobně mutace v genu pro apolipoprotein (apo) B-100, který je jedním z bílkovinných nosičů LDL-cholesterolu, mají za následek snížené vychytávání LDL-cholesterolu játry

a způsobují onemocnění známé jako familiární defekt apo B-100 (FDB) [11]. Ačkoliv FH a FDB jsou klinicky a biochemicky nerozlišitelné, studie na větších souborech pacientů ukazují, že fenotyp pacientů s FDB je ve srovnání s FH mírnější [12]. V případě genu pro apo B je známa jedna dominantní mutace (R3500Q), která je zodpovědná za naprostou většinu případů FDB [13]. Molekulárně genetická diagnostika u FDB je tak snadná a rychlá a je výrazně jednodušší, než je tomu u klasické FH, u níž je zpravidla nutné vyšetřit celý gen a pátrat v něm po jednotlivých, mnohdy dosud nepopsaných, mutacích. U pacientů s 3. typem ADH, označovaným jako non-LDLR/non-apoB nebo FH3, byly recentně detekovány mutace v genu pro proprotein konvertázu subtilisin/kexin 9 (PCSK9) [14]. Role této molekuly v metabolismu cholesterolu nebyla ještě plně objasněna.

Určení příčinné mutace má význam pro zpřesnění diagnózy a může také pomoci u pacientů, u nichž nelze diagnózu jiným způsobem spolehlivě určit. Hlavní přínos molekulárně genetické diagnostiky ovšem spočívá v účinné pomoci při vyhledávání postižených rodinných příslušníků již diagnostikovaných pacientů s FH. V rodinách, v nichž je již mutace známa, je možno pomocí analýzy DNA rychle, spolehlivě a relativně levně určit postižené příbuzné.

Komplexní diagnostická kritéria

Vedle MedPed kritérií (tab. 2) jsou pro diagnostiku FH nejčastěji využívána britská kritéria založená na datech z registru Simona Brooma [13], která ovšem nejsou pro naše podmínky příliš vhodná, protože se ve velké míře opírají o přítomnost šlachových xantomů, a také poměrně sofistikovaný nizozemský skórovací systém (tab. 3) [6]. Zatímco kritéria Simon Broome Register považují průkaz kauzální mutace za dostačující pro stanovení definitivní diagnózy FH, nizozemský sys-

Tab. 3. Nizozemský skórovací systém pro stanovení diagnózy FH.

Rodinná zátěž	
• příbuzní 1. stupně s předčasnou manifestací ICHS (ženy < 60, muži < 55) nebo LDL cholesterolem > 95. percentilem	1
• příbuzní 1. stupně se šlachovými xantomy a/nebo ALC nebo LDL-cholesterolem > 95. percentilem u dětí < 18 let	2
Osobní anamnéza	
• předčasná manifestace ICHS (ženy < 60, muži < 55)	2
• předčasná CMP nebo ICHDK (ženy < 60, muži < 55)	1
Fyzikální vyšetření	
• šlachové xantomy	6
• ALC před 45. rokem věku	4
Biochemické parametry	
• LDL-cholesterol $\geq 8,5$ mmol/l	8
• LDL-cholesterol 6,5–8,4 mmol/l	5
• LDL-cholesterol 5,0–6,4 mmol/l	3
• LDL-cholesterol 4,0–4,9 mmol/l	1
DNA analýza	
• průkaz kauzální mutace	8
Definitivní diagnóza FH:	> 8 bodů
Pravděpodobná diagnóza FH:	6–8 bodů
Možná diagnóza FH:	3–5 bodů

ICHS – ischemická choroba srdeční, ALC – arcus lipoides corneae. Podle WHO [6].

tém vyžaduje přítomnost alespoň jednoho dalšího ukazatele.

V případě odhalení pacienta s FH je velmi důležité vyšetřit všechny dostupné pokrevní příbuzné, protože postižení rodinní příslušníci jsou často asymptomatictí a přitom mají vysoké riziko předčasného infarktu myokardu.

Léčba pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH)

Pacienti s FH patří z hlediska léčby a cílových hodnot k jedincům ve velmi vysokém riziku [16]. Základem terapie jsou dieta a režimová opatření, ovšem u naprosté většiny pacientů s FH je nevyhnutelná agresivní hypolipidemická léčba. Lékem volby jsou nepochybně statiny. V monoterapii jsou podávány především nejúčinnější statiny, a to ve vyšších dávkách. Z přípravků dostupných na našem trhu to jsou atorvastatin, případně simvastatin.

S výhodou se u pacientů s FH využívá kombinovaná farmakoterapie, při níž dochází k potenciaci hypolipidemického účinku. V tomto ohledu se v současnosti jako velmi efektivní jeví kombinace statinu s ezetimibem. Mechanismus účinku ezetimibu spočívá v zabránění vstřebávání cholesterolu enterocytem, což vede ke snížení nabídky cholesterolu játrům s následnou up-regulací LDL receptorů a zvýšeným vychytáváním LDL částic z plazmy. Současné podání statinu zajistí blokaci kompenzačního zvýšení jaterní syntézy cholesterolu. Alternativu k ezetimibu představují pryskyřice, které jsou však výrazně hůře tolerovány. Dalšími léky do kombinace se statinem jsou fibráty nebo niacin, které vedou ke snížení syntézy VLDL, čímž klesá počet prekurzorů LDL, a dále se snižuje koncentrace aterogenního LDL-cholesterolu, a také k žádoucímu zvýšení syntézy HDL-cholesterolu. Fibráty však

pro kombinační léčbu izolované hypercholesterolemie nejsou rozhodně optimální a používáme je spíše z terapeutických rozpaků, niacin, který by byl vhodnější, pak bohužel zatím stále není na našem trhu dostupný.

Opatrnosti je potřeba u žen ve fertilním věku. U dětí je farmakoterapie indikována jen v případě velmi vysokého rizika, lékem volby jsou zde pryskyřice, výjimečně jsou podávány statiny, ovšem je potřeba zdůraznit, že medikamentózní léčba dětí s FH patří do rukou lékařů specializovaných pracovišť.

Projekt MedPed v České republice

V České republice byla pod záštitou České společnosti pro aterosklerózu (ČSAa) zřízena síť 2 národních center (v Praze a Brně), 15 regionálních center pro dospělé pacienty a 10 pediatrických center, doplněná o několik desítek spolupracujících lékařů. Lékaři center a lipidových poraden vkládají data pacientů, u nichž byla na základě genealogických, klinických a biochemických údajů stanovena diagnóza FH a kteří podepsali informovaný souhlas, do centrální databáze. V případě zájmu odebírají krevní vzorky pro molekulárně genetickou diagnostiku, která je prováděna v genetické laboratoři Centra kardiovaskulární a transplantční chirurgie v Brně a v Centru molekulární biologie a genové terapie Fakultní nemocnice Brno, jež jsou součástí brněnského národního centra [17,18]. Dále vyvíjejí úsilí směřující k vyšetření pokrevních příbuzných již diagnostikovaných pacientů, poskytují konzultační a poradenskou činnost pro praktické i specializované lékaře v daném regionu a dispenzarizují pacienty s těžšími formami onemocnění. Lékaři v centrech se kromě FH zabývají také ostatními závažnými vrozenými poruchami metabolismu lipidů. Mezi centry působí koordinátor projektu, který zajišťuje jejich logistickou podporu. Jednotlivé aktivity koordinuje pracovní skupina při ČSAa. Od roku 2006 je

projekt podporován společností Pfizer, Krka, MSD a Schering-Plough.

K 30. 11. 2006 bylo v České republice evidováno 3 208 pacientů s FH z 2 377 rodin, což představuje 16 % z očekávaného celkového počtu 20 000 pacientů v zemi. Na jednu rodinu připadá 1,3 pacienta s FH nebo FDB, celkem je na jednu rodinu vyšetřeno 1,5 osoby. Pro molekulárně genetickou analýzu je k dispozici DNA od 1 669 probandů, z nich byla zatím mutace v genu pro LDLR detekována u 275 jedinců (16,5 %) a mutace R3500Q v genu pro apo B u 205 jedinců (12,3 %). U 448 probandů nebyla nalezena žádná mutace (26,8 %) a u zbylých pacientů nebyla analýza dosud ukončena (44,4 %).

Jak se zapojit do projektu

Lékaři, kteří mají ve své péči pacienty s FH a chtějí je přihlásit do projektu, mohou kontaktovat prvního autora tohoto článku, popřípadě se obrátit na nejbližší regionální pracoviště zařazené do sítě projektu. Seznam center a spolupracujících lékařů a další podrobné informace o projektu jsou na internetových stránkách ČSAa (www.medped.cz; odkaz na bližší informace o projektu).

Závěr

Familiární hypercholesterolemie je závažné onemocnění, které vede k předčasným úmrtím v důsledku klinické manifestace ICHS. Vzhledem k tomu, že existuje účinná terapie, je včasné stanovení diagnózy a včasné zahájení léčby kriticky důležité. Projekt MedPed v České republice významně přispívá k vyhledání nových pacientů s FH, jejich léčbě a dlouhodobému sledování. Familiární hypercholesterolemie v České republice však zdaleka není pod kontrolou. U 84 % pacientů chybí informace, zda jsou podchyceni a správně léčeni. Cílem pro příští období je proto zvýšení informovanosti odborné veřejnosti o FH a projektu aktivního vyhledávání pacientů, které by mělo vést ke zvýšení počtu diagnostikovaných

a léčených pacientů, a to především podstatným navýšením počtu vyšetřených osob v postižených rodinách ze současných 1,5 na několikanásobek.

Poděkování

Všem spolupracujícím lékařům zapojeným do sítě MedPed, kolegům z genetické laboratoře CKTCH v Brně Mgr. Haně Grombířkové a Bc. Lucii Kopákové a pracovníkům Centra molekulární biologie a genové terapie FN Brno RNDr. Liboru Kozákovi, CSc., Ing. Věře Kuhrové, Bc. Petře Zapletalové, Ondřeji Letochovi a Jitce Porupkové za výbornou spolupráci.

Literatura

- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver ChR et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. New York, McGraw-Hill 2001; 3: 2863–2914.
- Soška V. Familiární hypercholesterolemie, jak správně diagnostikovat? Vnitř Lék 2000; 46: 19–23.
- Marks D, Thorogood M, Neil HA et al. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 2003; 168: 1–14.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. Am J Epidemiol 2004; 160: 421–429.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group: Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. Atherosclerosis 1999; 142: 105–115.
- World Health Organization: Familial hypercholesterolemia – report of a second WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1999 (WHO publication No. WHO/HGN/FH/CONS/99.2).
- World Health Organization: Familial hypercholesterolemia – report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1997 (WHO publication No. WHO/HGN/FH/CONS/98.7).
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL et al. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. Am J Epidemiol 2004; 160: 407–420.
- Šamánek M, Urbanová Z. Hodnoty cholesterolu a triglyceridů a jejich vývoj

mezi druhým a sedmáctým rokem. Čas Lék Čes 1997; 136: 380–385.

10. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol 1993; 72: 171–176.

11. Česka R, Vrablík M, Hořínek A. Familial defective apolipoprotein B-100: a lesson from homozygous and heterozygous patients. Physiol Res 2000; 49(Suppl 1): S125–S130.

12. Miserez A, Keller U. Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1719–1729.

13. Innerarity TL, Mahley RW, Weisgraber KH et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. J Lipid Res 1990; 31: 1337–1349.

14. Abifadel M, Varret M, Rabes JP et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet 2003; 34: 154–156.

15. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group: Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. BMJ 1991; 303: 893–896.

16. Cífková R, Býma S, Česka R et al. Společné doporučení českých odborných společností. Vnitř Lék 2005; 51: 1021–1036.

17. Grombířková H, Freiburger T, Kuhrová V et al. Screening mutací v genu pro apolipoprotein B v souboru pacientů s hyperlipoproteinémií. Čas Lék Čes 2001; 140: 18–21.

18. Kuhrová V, Francová H, Zapletalová P et al. Spectrum of low density lipoprotein receptor mutations in Czech hypercholesterolemic patients. Hum Mutat 2002; 19: 80.

MUDr. Tomáš Freiburger, Ph.D.

www.cktch.cz

e-mail: tomas.freiberger@cktch.cz

Doručeno do redakce: 21. 12. 2006

Přijato po recenzi: 18. 1. 2007

www.mhwa.cz