

Komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesterolemií.

doc. MUDr. Zuzana Urbanová, CSc.¹, MUDr. Tomáš Freiburger Ph.D.²,
prof. MUDr. Milan Šamánek DrSc.³, doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.⁴,
prof. MUDr. Richard Česka, CSc.⁴

Pracovní skupina České společnosti pro aterosklerózu

¹Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

²Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

³Dětské Kardiocentrum FN Motol, Praha

⁴III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Evropská společnost pro aterosklerózu (European Atherosclerotic society, EAS) organizuje od roku 2011 panely expertů, kteří se vyjadřují k jednotlivým tématům souvisejícím s patogenezí aterosklerózy a možnostmi jejího ovlivnění. Česká společnost pro aterosklerózu se (ČSAT) se rozhodla připravit souhrny těchto dokumentů s komentářem k národně specifickým odlišnostem. Následující text je věnován dětem a navazuje tak již na vzniklé komentáře vytvořené v minulém roce, týkající se diagnostiky a léčby heterozygotní a homozygotní formy familiární hypercholesterolemie (FH) u dospělých. Vzhledem k předchozímu vyčerpávajícímu komentáři k vzácné homozygotní formě FH se budeme věnovat dětem s heterozygotní formou FH. Text je také dostupný prostřednictvím webových stránek ČSAT (www.athero.cz).

Úvod

Heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie je časté autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované zvýšenými koncentracemi celkového a LDL-cholesterolu v séru a akcelerovanou aterosklerózou s komplikacemi. Předpokládá se, že v Evropě je 4,5 miliónů pacientů s FH, z toho je 20–25 % dětí, a každou minutu se na světě rodí jedno dítě s FH. Familiární hypercholesterolemie může být diagnostikována na základě fenotypových kritérií se zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu a familiární zátěží, nebo geneticky cestou detekce mutace v některém z genů, jejichž defekt je zodpovědný za vznik onemocnění. Předpokládá se, že je stále velké množství pacientů, kteří nejsou diagnostikováni v dětství. Vzhledem k možnostem farmakologické léčby statiny, která oddálí klinické projevy aterosklerózy, je žádoucí co nejvíce dětí diagnostikovat v dětství tak, aby léčba (včetně zavedení pravidel zdravého životního stylu a výživy) mohla být zahájena co nejdříve.

Epidemiologie a etiologie heterozygotní formy familiární hypercholesterolemie

Odhadovaná prevalence FH v populaci činí 1: 200–250 jedinců. FH má heterogenní genetickou podstatu. Nejčastější příčinou jsou mutace v genu pro LDL-receptor, jejichž výsledkem je absence LDL-receptorů, nebo porucha jejich funkce. Je známo již více než 1700 mutací genu pro LDL-receptor na 19. chromozomu, 79 % probandů s těmito mutacemi má fenotypové projevy. Dalšími příčinami FH mohou být mutace v genech pro apolipoprotein B-100 (ApoB – v evropském kontextu asi 5 % genetiky charakterizovaných případů FH, v ČR přibližně 30 %) nebo pro protein konvertázu subtilisin-kexin 9 (PCSK9 - 1 %). Asi u 30 % pacientů s typickými fenotypovými FH projevy nenalezneme mutaci ani v jednom z uvedených genů. Proto není-li v rodině detekovaná mutace, diagnózu FH to nevylučuje.

Klinický obraz familiární hypercholesterolemie u dětí

Dvě významné studie (*Bogalusa Heart Study a Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth – PDAY*), prokázaly kauzální souvislost zvýšené hladiny cholesterolu u dětí s vývojem aterosklerotických cévních změn. Porušená funkce nebo snížený počet LDL-receptorů vede k akumulaci LDL-cholesterolu, zejména jeho oxidované modifikace v arteriální stěně, vytváří se zánět a poškození intimy s vývojem aterosklerotického plátu. Některé práce prokazují sonografické změny intimy-medie karotických tepen (cIMT) od 10 let věku, ale vzhledem k nejednotnosti norem pro děti a kontroverzním výsledkům, lze tuto metodu použít spíše k semikvantitativnímu zhodnocení změn při rozhodování o zahájení farmakologické léčby ve specializovaných centrech. Typické klinické známky FH (xantelasmata, šlachové xantomy a arcus lipoides cornea) jsou v dětství extrémně vzácné, ale je třeba po nich pátrat, neboť jejich nositelé mají horší prognózu.

Diagnostika familiární hypercholesterolemie v dětství

Optimální strategie screeningu pro diagnostiku FH je takzvaný kaskádovitý screening využívající fenotypovou i genetickou diagnostiku v rodinách s FH. V České republice je diagnostika FH součástí unikátního programu prevence ICHS v dětství uzákoněném Vyhláškou MZ ČR č. 56/1992 Sb.

Praktičtí lékaři pro děti a dorost provádějí selektivní screening dětí z rizikových rodin při preventivní prohlídce v 5 letech. Zaměřují se na pečlivou rodinnou anamnézu a genealogii (úmrtí mladých dospělých příbuzných na infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu, předčasná manifestace aterosklerózy u příbuzných 1. stupně (muži <55 let, ženy <60 let), 2. stupně (muži <45 let, ženy <50 let), výskyt dyslipidemie, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, obezity.

Při pozitivní rodinné anamnéze odebírají krev na stanovení celkového, HDL, LDL-cholesterolu a triglyceridů. Stejný screening se provádí při preventivní prohlídce ve 13 letech, kdy se u dětí mohou projevit další rizikové faktory aterosklerózy. Při zjištění izolované hypercholesterolemie (nejčastější poruchy metabolismu lipidů v dětství), je doporučeno potvrdit nález odběrem za 8 týdnů a vyloučit sekundární příčinu hyperlipidemie (zejména hepatopatie, nefropatie, hypothyreozu).

Vše je pak zaznamenáno ve zdravotním a očkovacím průkazu, který má každé dítě v ČR. Také rodiče si mohou zkontrolovat, jestli byl screening proveden. Při hladině celkového cholesterolu nad 5 mmol/l praktičtí lékaři děti kontrolují a intervnují. Sledují vývoj všech rizikových faktorů (hypercholesterolemie, obezita, arteriální hypertenze, DM), učí děti i rodiče, jak se správně stravovat, snaží se zařadit je do pravidelné fyzické aktivity. Zcela zásadní je nutnost přesvědčit děti s rizikovými faktory a zejména s FH, aby se vyvarovaly kouření.

Při hladině celkového cholesterolu nad 6 mmol/l, kdy je diagnóza FH pravděpodobná, odesílají dítě k dětskému kardiologovi nebo do centra pro poruchy metabolismu lipidů, kde jsou vyšetřeni rodiče i další rodinní příslušníci. Ve spolupráci v rámci projektu MedPed

(*Make early diagnosis to prevent early deaths*) je pak možná genetická diagnostika u toho z rodičů, který má hodnoty celkového a LDL-cholesterolu konzistentní s diagnózou FH. Rodiče dětských pacientů jsou většinou příliš mladí, aby měli klinické projevy aterosklerózy, a o svém onemocnění netuší. Pokud se u rodiče mutace prokáže, vyšetřují se geneticky i jejich děti a všichni další dostupní pokrevní příbuzní.

V doporučení EAS je zmiňována možnost univerzálního screeningu. Jedním z argumentů je, že nelze v současné době získat dobrou rodinnou anamnézu (dětí nebydlí s rodiči, rodiče jsou často rozvedeni a nemají o sobě informaci). V mnoha zemích také není dobrý systém preventivních prohlídek pro děti a ani dost vzdělaných pediatriů v této problematice, takže děti s familiární hypercholesterolemií nejsou včas diagnostikovány (z některých průzkumů až 30–60 %). Na druhou stranu není určena ekonomická efektivita univerzálního screeningu a nejsou důkazy, že léčba v raném dětství změní prognózu pacientů v dospělosti.

Léčba dětí s familiární hypercholesterolemií

Tabulka 1. Klinické sledování dětí s familiární hypercholesterolemií

1.	Časná diagnostika FH a optimalizace rizikových faktorů a životního stylu
2.	Léčba dietní a režimová od 2 let; farmakologická léčba statiny od 8–10 let ve specializovaných ambulancích podle individuálního rizika
3.	Cílová hodnota LDL-cholesterolu pokud možno na 50 % původní hodnoty
4.	U dětí nad 10 let, zejména s již rozvinutými rizikovými faktory je cílová hodnota LDL-cholesterolu 3,5 mmol/l
5.	Riziko léčby nesmí být větší než benefit
6.	Zabránit vývoji dalších rizikových faktorů (obezita, hypertenze, kouření)
7.	U děvčat spolupráce s gynekology při výběru vhodné antikoncepce
8.	Sledování ve specializovaných centrech (dětská kardiologie, lipidologie)

Dietní opatření

U dětí s familiární hypercholesterolemií doporučujeme zahájit již po 2. roce života úpravu stravy. Snažíme se o optimalizaci energetického zastoupení tuků <30 %, z toho nasycených <7 % a cholesterolu 200 mg/den ve stravě dětí, optimalizujeme příjem energie a všech složek stravy, důležitých pro vývoj dítěte. 1–2× ročně kontrolujeme antropometrické parametry a růst dítěte, měříme krevní tlak a při laboratorních kontrolách mimo

stanovení lipidů pátráme po anemii a depleci vitamínu D.

Farmakologická léčba

O farmakologické léčbě by měl vždy rozhodovat dětský lipidolog nebo kardiolog. Rodinná anamnéza předčasné manifestace kardiovaskulárního onemocnění má u nemocných s familiární hypercholesterolemií zcela zásadní význam. A to jak v oblasti diagnostiky, tak především v oblasti terapie, zejména pak farmakoterapie. Farmakologická léčba bude především indikována u dětí z rodin, kde se vyskytla předčasná manifestace ICHS, nebo dalšího kardiovaskulárního onemocnění. Naopak v rodinách, které se dožívají vysokého věku, navzdory diagnóze FH, bez kardiovaskulárního onemocnění, můžeme být konzervativnější. U FH se však setkáváme i s rodinami postiženými KVO již ve čtvrté, nebo dokonce třetí dekádě - u dětí z těchto rodin je pak účinná farmakoterapie imperativem. Pokud mluvíme o současné farmakologické léčbě u dětí, máme na mysli léčbu statiny (atorvastatin, rosuvastatin) (tabulka č. 1). Měli bychom ji zahájit s nejmenší doporučenou dávkou a postupně ji titrovat. Ezetrol se používá v monoterapii u dětí pouze tehdy, po-

kud nelze léčit statiny. Pryskyřice jsou toho času v ČR omezeně dostupné a jejich nežádoucí účinky limitují dlouhodobou adherenci k léčbě. Monoklonální protilátky proti PCSK9 jsou u dětí ve fázi klinického zkoušení. Farmakologickou léčbu zahajujeme ve věku 8 až 10 let, ideálním cílem je hladina LDL-cholesterolu 3,5 mmol/l nebo aspoň jeho 50 % snížení. Hladiny kreatinínázy (CK) a transamináz (ALT, AST) vyšetřujeme před zahájením farmakoterapie a poté za měsíc. Dále provádíme

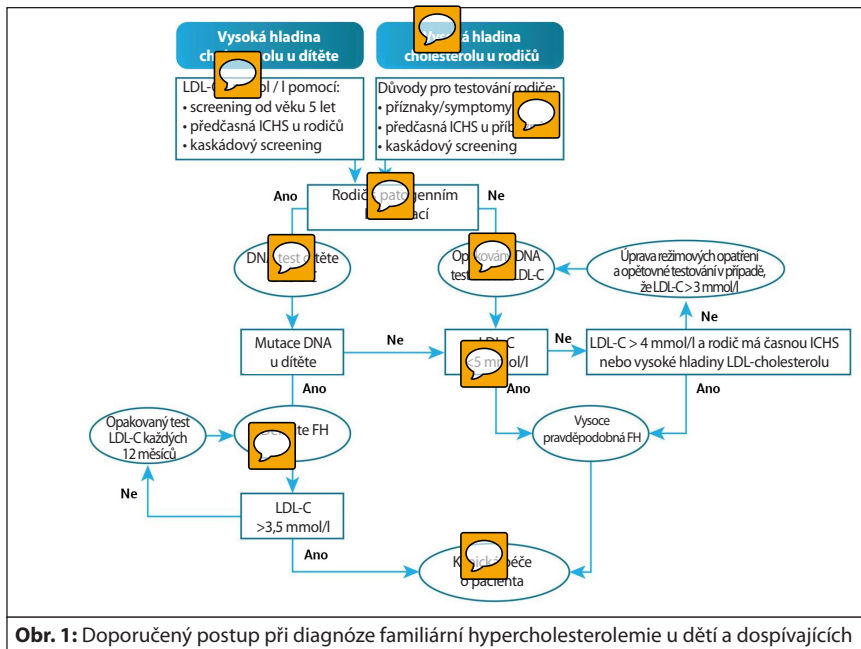
kontrolní vyšetření CK a transamináz individuálně pro zjištění účinnosti a bezpečnosti léčby, většinou 1× za 6 měsíců. U děvčat ve spolupráci s gynekology indikujeme antikoncepci (tabulka č. 2). Když zvažujeme zahájení farmakologické léčby, musíme si uvědomit, že tato léčba je dlouhodobá, většinou celoživotní.

Závěr

Unikátní program prevence ICHS, selektivní screening a diagnostika dětí a rodičů s familiární hypercholesterolemií je v České republice efektivní. Je výsledkem výborné organizace primární péče, kterou zajišťuje více než 2 000 praktických lékařů pro děti a dorost a více než 100 atestovaných dětských kardiologů. Ve spolupráci s projektem MedPed, jehož součástí jsou i pediatrická centra se daří i genetická diagnostika. Cílem screeningu familiární hypercholesterolemie v dětství je nejen děti včas diagnostikovat, ale zajistit jim i optimální léčbu a minimalizovat vývoj ostatních rizikových faktorů, které by mohly v průběhu dětství a dospívání získat. Dalším cílem je diagnostikovat FH i u rodičů, kteří o onemocnění často nevědí a mohou významně profitovat ze zavedení hypolipidemické léčby.

Tabulka 2. Monitoring léčby dětí s familiární hypercholesterolemií	
1.	Před léčbou stanovit ALT, AST, CK
2.	Po zahájení léčby sledovat růst a vývoj dětí
3.	Kontrolovat hodnoty lipidů, jaterních enzymů, CK a glykémie
4.	Kontroly 1× za 6–12 měsíců, u dětí s hepatopatií v anamnéze 1× za 3 měsíce

Vysvětlivky: ALT = alaninaminotransferáza, AST = aspartátaminotransferáza, CK = kreatininkáza



Tento souhrn vypracovala skupina odborníků jmenovaná Českou společností pro aterosklerózu a představuje oficiální stanovisko této společnosti k diagnostickým a léčebným postupům

u dětí s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie v České republice.

LITERATURA

1. Stephen R., Daniels MD, Gidding SS et al.: Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendation from the National Lipid Association Expert Panel on Familial hypercholesterolemia. Journal of Clinical Lipidology, 5, 2011, 530–537.
2. Urbanová Z, Šamánek M, Češka R, et al.: doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. Cor et Vasa, ČR, 0010–8650. 2008, 49;3, K41-K47.
3. Vrablík M., Češka R, Bláha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. Hypertenze a KV prevence 2015, 1:59–61.
4. Vrablík, Freiberg T, Češka R, Bláha V et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemie. Hypertenze a KV prevence 2015, 2:44–48.
5. Wiegman A, Gidding S., Wats GF. et al: Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. European Heart Journal, 10;109, 2015, 1–19.