

Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie

M. Vrablík¹, R. Češka¹, V. Bláha², T. Freiburger³, V. Soška^{4,5},
pracovní skupina České společnosti pro aterosklerózu

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

² Geriatrická a metabolická klinika fakultní nemocnice a lékařské fakulty v Hradci Králové

³ Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno

⁴ Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u Sv. Anny v Brně

⁵ Katedra laboratorních metod, LF MU, Brno

Evropská společnost pro aterosklerózu (European Atherosclerosis Society, EAS) organizuje od roku 2011 panely expertů, kteří se vyjadřují k jednotlivým tématům souvisejícím s patogenezi aterosklerózy a možnostmi jejího ovlivnění. Vzniká tak pozoruhodná série dokumentů formulovaných nikoli jako guidelines, ale jako konsenzus rozsáhlých mezinárodních skupin expertů. S ohledem na jejich význam pro klinickou praxi se Česká společnost pro aterosklerózu (ČSAT) rozhodla připravit souhrny těchto dokumentů s komentáři k národně specifickým odlišnostem. Následující text připravila pracovní skupina jmenovaná výborem ČSAT ke konsenzu EAS týkající se homozygotní formy familiární hypercholesterolemie. Plný text tohoto konsenzu v anglickém jazyce lze nalézt na webových stránkách EAS (www.eas-society.org) a je snadno dostupný také prostřednictvím webových stránek ČSAT (www.athero.cz).

Homozygotní familiární hypercholesterolemie (hoFH) je vzácné autosomálně dědičné onemocnění charakterizované výrazně zvýšenými koncentracemi celkového a LDL-cholesterolu v séru a výrazně akcelerovanou aterosklerózou s komplikacemi.

Epidemiologie homozygotní formy FH

Odhadovaná prevalence hoFH v populaci činí 1:1 000 000 se značnými regionálními rozdíly. Populační screening provedený v Holandsku či Dánsku ukázal, že prevalence onemocnění může ve sku-

tečnosti dosahovat až 1:160 – 300 tisíc osob v běžné populaci. V České republice je dnes v rámci programu MedPed pro aktivní vyhledávání nemocných s familiární hypercholesterolemií registrováno 11 homozygotních pacientů s FH.

Etiologie hoFH

HoFH má heterogenní genetickou podstatu. Nejčastější příčinou jsou mutace v genu pro LDL-receptor, které mají také nejtěžší fenotypové projevy. Dalšími příčinami hoFH mohou být mutace v genech pro apolipoprotein B (apoB) nebo proprotein konvertázu subtilisin kexin 9 (PCSK9). Do skupiny hoFH je řazena i autozomálně recesivní hypercholesterolemie způsobená defektními alelami genu pro LDL receptor adaptorový protein 1 (LDLRAP1). V případě, že je nemocný s hoFH nositelem identických mutací v obou alelách postiženého genu hovoříme o homozygotní formě FH. Častější formou hoFH jsou složení heterozygoti, u nichž lze identifikovat na každé alele postiženého genu jinou mutaci. Za dvojité homozygoty označujeme nemocné nesoucí mutace ve dvou z výše

popsaných genů zodpovědných za rozvoj FH. Na základě genetických odchylek dochází ke snížení vazebné afinity LDL-receptoru, která se u homozygotů FH pohybuje mezi 0–25 % normálních hodnot.

Klinický obraz hoFH

Genetická heterogenita hoFH vede k velké fenotypové variabilitě. Nejtěžší fenotypové projevy mají nemocní, kteří

vůbec netvoří protein LDL-receptoru - tzv. receptor negativní hoFH, relativně lehkí postižení a lepší odpověď na léčbu mají nemocní s mutacemi vedoucími k tvorbě poškozeného LDL-receptorového proteinu - tzv. receptor defektní hoFH.

Původní předpoklad, že hladiny LDL-cholesterolu (LDL-ch) u hoFH přesahují prakticky vždy 13 mmol/l nebyly potvrzeny genetickými studii z poslední doby. Ty identifikovaly i nemocné s homozygotní FH s hladinami LDL-ch do 10 mmol/l. Na druhé straně fenotyp homozygotní FH mají i někteří nemocní s genotypově heterozygotními formami onemocnění (heFH). Předpokládá se, že tito pacienti s těžkou heFH mají další genetické faktory zvyšující jejich hladiny LDL-ch do pásma běžného pro hoFH. Navíc ani nejcitlivějšími metodami se dnes nedaří odhalit genetickou podstatu onemocnění u všech nemocných. Proto je diagnóza

Tab. 1: Diagnostická kritéria homozygotní familiární hypercholesterolemie (hoFH)

Potvrzení přítomnosti dvou mutovaných alel v genových lokusech pro LDL-receptor, PCSK9, apolipoprotein-B anebo LDLRAP1

nebo

Hladina LDL-ch před léčbou > 13 mmol/l či hladina LDL-ch při léčbě > 8 mmol/l spolu s:

Kožními nebo šlachovými xantomy před 10 rokem věku

nebo

Zvýšením hladin LDL-ch na úroveň nacházenou u heFH u obou rodičů

choroby nadále založena na klinicko-biochemických kritériích a nevylučuje je ani negativní molekulárně genetické vyšetření. Diagnostická kritéria pro hoFH podle panelu expertů EAS shrnuje *tabulka 1*.

S ohledem na velkou variabilitu fenotypového vyjádření zejména v dětském věku, kdy u více než 50 % postižených jsou nacházeny hladiny LDL-ch v širokém rozmezí 5,8–9,6 mmol/l je doporučeno vzít vždy v úvahu kromě hladin LDL-ch také přítomnost klinických známek hypercholesterolemie (xantomy, arcus lipoides corneae) a rodinnou anamnézu hypercholesterolemie. Genetická diagnóza má být provedena zejména tehdy, je-li biochemicko-klinická diagnóza nejistá, a také pro potřeby tzv. reverzního kaskádového screeningu (vyhledávání nositelů identifikovaných mutací v příbuzenstvu nemocného). Kardiovaskulární komplikace u nemocných s hoFH

Kardiovaskulární komplikace se u homozygotů FH diagnostikovaných na základě klinicko-biochemických kritérií objevují velmi časně a nemocní bez léčby se zřídka dožívají dvaceti let. Nejvýraznější a nejčasnější bývá aterosklerotické postižení kořene aorty včetně ústí koronárních tepen, aortální chlopně, aorty i ilickofemorálního povodí. Aterosklerotické změny ale postihují i jiná tepenná řečiště. Postižení aortální chlopně je typickou komplikací a může progredovat i při úspěšném snížení hladin LDL-ch v důsledku nepříznivých hemodynamických poměrů na postižené chlopni. Kardiovaskulární komplikace typicky provázející hoFH shrnuje *tabulka 2*.

Screening subklinické aterosklerózy, respektive stanovení rozsahu aterosklerotického postižení, musí být proveden při stanovení diagnózy. Panel EAS doporučuje následně každoroční echokardiografické vyšetření srdce s posouzením vývoje změn v oblasti aortální chlopně, každých pět let je doporučeno provedení CT angiografie koronárních tepen. Alternativně může být použita i magnetická rezonance. Zátěžové testování má být prováděno zkušeným pracovištěm s ohledem na rizikost nemocných a častost obstrukce výtokové části levé komory.

Léčba hoFH

Léčba hoFH je stejně jako u ostatních forem dyslipidemií založena na režimových opatřeních a identifikaci a léčbě

Tab. 2: Kardiovaskulární komplikace hoFH

HoFH charakterizuje akcelerovaná ateroskleróza typicky postihující kořen aorty, ale přítomná ve většině vaskulárních povodích

První klinické komplikace aterosklerózy se typicky objevují během dospívání. U pacientů LDL-receptor negativních nebo neléčených i dříve

U dětských pacientů jsou časně symptomy spojeny s přítomností stenózy či regurgitace aortální chlopně způsobené masivní akumulací cholesterolu v chlopněm aparátu

Protože onemocnění aortální chlopně i supravulvární aortální oblasti může progredovat i přes účinné snížení hladin cholesterolu v séru je doporučován pravidelný screening subklinického aterosklerotického postižení aorty, karotid a koronárního řečiště.

dalších přítomných rizikových faktorů. Je nutno připomenout, že ani dobrá adherence k dietě s nízkým obsahem saturevaných tuků nevede u nemocných s hoFH k podstatnému zlepšení lipoproteinového fenotypu. Pacienti mají být fyzicky aktivní, před doporučením pohybové aktivity se ovšem doporučuje vyloučení těsné aortální stenózy.

Farmakologická léčba má být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy. Jejím základem jsou statiny. Jejich použití v maximálních dávkách u hoFH většinou vede ke snížení hladin LDL-ch pouze o 10–25 %. Přidáním ezetimibu získáme dalších 10–15 %, tedy celkem dosahujeme snížení LDL-ch o 20–40 %. Panel připomíná, že lze využít i dalších hypolipidemik (pryskyřice, fibráty). Tato „konvenční terapie“ ve většině případů nevede k dosažení cílových hladin LDL-ch stanovených pro osoby bez anamnézy KV příhody na < 2,5 mmol/l a po příhodě < 1,8 mmol/l (u dětí s hoFH je cílová hladina LDL-ch < 3,5 mmol/l).

Lipoproteinová aferéza je instrumentální metodika extrakorporální eliminace LDL částic. Spolu s nimi dochází k žádoucí eliminaci aterogenního lipoproteinu(a) [(Lp(a))]. Po jedné proceduře se hladiny LDL-ch snižují o 55–70 %. S ohledem na rychlý vzestup LDL-ch po proceduře je nutné ji provádět 1krát za týden až 14 dnů. Problematické aspekty představují nutnost spolehlivého žilního přístupu, snížení kvality života léčených a další specifické komplikace (hypotenze, nauzea, minerálová dysbalance, alergická reakce apod.). Panel EAS doporučuje zahájení lipoproteinové aferézy u hoFH co nejdříve,

většinou kolem 5 roku věku a ne později než v 8 letech. Naplnění takového doporučení v českých podmínkách zatím brání limitovaná dostupnost vyšetření (aktuálně možnost dlouhodobé LDL aferézy nabízí jediné centrum v Hradci Králové).

Využití transplantace jater nebo jiných chirurgických možností léčby hoFH (např. parciální ileální bypass) patří mezi specifické postupy s řadou limitací, které jsou indikovány jen ve speciálních případech.

Nové léčebné možnosti hoFH zahrnují inhibici mikrosomálního triglyceridy transferujícího proteinu (MTP) či snížení produkce lipoproteinových částic v játrech interferencí s translací pomocí antisense oligonukleotidu proti mRNA apolipoproteinu B.

Syntetický oligonukleotid 2. generace mipomersen, interferující s translací genu pro apolipoprotein B (apoB), ovlivňuje koncentraci všech na apoB bohatých lipoproteinových částic zásahem do sekrece VLDL částic. Ve studiích s homozygotními pacienty s FH vedlo podávání mipomersen ke snížení koncentrací LDL-ch o 25 %. Hlavními nežádoucími účinky jsou reakce v místě vpichu a vzestupy enzymů jaterního souboru provázející kumulaci tuku v játrech. Mipomersen byl schválen pro použití u homozygotních pacientů s FH v USA ale nikoli v Evropě.

Z nových léčebných možností máme i v Evropě již aktuálně k dispozici lomitapid, inhibitor MTP, který ovlivňuje lipidaci všech lipoproteinových částic vznikajících v hepatocyty i v buňkách střevní mukózy. Jeho účinnost u nemocných s homozygotní FH byla testována v klinických studiích, v nichž konzistentně snižoval hladiny LDL-ch o 50 % nad rámec dosažitelný ostatními léčebnými možnostmi včetně lipoproteinové aferézy. S ohledem na mechanismus účinku nepřekvapuje, že současně s LDL-ch klesá při podávání lomitapidu také triglyceridemie; v provedených studiích bylo zaznamenáno snížení přibližně o 45 %. Snižuje současně hladinu aterogenního Lp(a) přibližně o 15 %. Hlavní nežádoucí účinky představuje zvýšení obsahu jaterního tuku a gastrointestinální obtíže, které ale limituje dodržování nízkotukové diety. Lomitapid je schválen pro léčbu homozygotních forem FH v USA i v Evropě a tato léčba je v současné době dostupná i v České republice. Můžeme jej tedy v současnosti považovat za účinnou léčebnou možnost u nemocných s ho-

mozygotní FH, případně i u nemocných s těžkou formou heFH, fenotypově neodlišitelnou od homozygotní FH, u kterých ostatní léčebné možnosti nevedly k uspokojivé kontrole onemocnění.

Za hlavní přednosti uvedených nových léčebných přístupů můžeme považovat komplementaritu se zavedenými léčebnými možnostmi a zejména fakt, že oba dva zprostředkují svůj efekt zcela nezávisle na množství a vazebné afinitě LDL- receptoru na buněčné membráně. Fungují tedy i u jinak obtížně léčitelných pacientů s minimální nebo nulovou aktivitou LDL-receptoru (receptor negativní hoFH pacienti).

V brzké době lze očekávat příchod dalších léčiv, které budou využitelné i u pacientů s hoFH. Především jde o monoklonální protilátky proti PCSK9 (inhibitory PCSK9). Ty byly extenzivně testovány v populacích nemocných s heterozygotní FH, kde prokázaly významný přídatný vliv na snižování hladin LDL-ch pohybující se kolem 50 %. Existují údaje o účinnosti u receptor defektních hoFH (nikoli tedy u pacientů s receptor negativní hoFH), u nichž podávání PCSK9 inhibitorů vedlo k poklesu LDL-ch přibližně o třetinu nad rámec dosažitelný terapií statiny případně v kombinaci s ezetimibem. Dlouhou dobu jsou také v klinickém testování inhibitory CETP (cholesteryl-ester transferázového proteinu), která mají předběžná data o příznivém ovlivnění lipoproteinového fenotypu i u homozygotních pacientů s FH zvýšením clearance LDL částic. Jejich efekt je ale ve srovnání s dalšími popsány-mi možnostmi terapie omezený.

Souhrn doporučení pro diagnostiku a léčbu hoFH uvádí tabulka 3.

Tento souhrn vypracovala skupina odborníků jmenovaná Českou společností pro aterosklerózu a představuje oficiální stanovisko této společnosti k diagnostickým a léčebným postupům u nemocných s fenotypem homozygotní familiární hypercholesterolemie v České republice.

Tab. 3: **Souhrn doporučení pro diagnostiku a léčbu hoFH**

Pacienti s podezřením na hoFH by měli být odesláni do specializovaného centra
V České republice funguje síť pracovišť Medped, která tuto péči zajišťují (více na www.medped.cz)
Genetická analýza by měla být zvážena
K potvrzení diagnózy
K usnadnění testování rodinných příslušníků (tzv. reverzní kaskádový screening)
Upřesnění diagnózy v případě hraničního fenotypu a nejednoznačnosti klinicko-biochemických známek onemocnění, případně k odlišení hoFH a těžších forem heFH
Negativní genetické vyšetření rozhodně nevylučuje přítomnost FH
Screening subklinické aterosklerózy
Pacienti musí být podrobně vyšetřeni v okamžiku stanovení diagnózy a následně s echokardiografickým vyšetřením srdce a aorty jedenkrát ročně, zátěžovým vyšetřením a, je-li dostupné, také CT koronarografickým vyšetřením každých 5 let (nebo podle klinické potřeby)
Management
Současná běžná léčba hoFH je založená na kombinaci změn životního stylu, terapie statinem (s nebo bez ezetimibu) a v případě dostupnosti lipoproteinové aferézy
Hypolipidemická terapie by měla být zahájena co nejdříve
Lipoproteinová aferéza by měla být zvážena u všech pacientů s hoFH a léčba zahájena časně, optimálně ve věku 5 let a ne později než v 8 letech.
Lomitapid by měl být zvážen jako specializovaná léčba k dalšímu snížení LDL-cholesterolu u nemocných s fenotypem hoFH
Další aspekty
Otázka kontracepce a těhotenství jsou klíčovými tématy u ženských pacientů s hoFH a musí jim být věnována náležitá pozornost. Hormonální kontracepce je obecně u těchto pacientek kontraindikována. hoFH pacientky před plánovanou graviditou by měly podstoupit konzultaci a pečlivé vyšetření KV systému. Není-li těhotenství kontraindikováno, měly by hoFH ženy během těhotenství být léčeny lipoproteinovou aferézou.
Psychosociální podpora by měla být standardní součástí komplexní péče o nemocné s hoFH. Pacientské a rodinné podpůrné skupiny hrají v tomto aspektu péče důležitou roli.
Chirurgické odstranění velkých kožních nebo tuberózních xantomů může být zváženo z funkčních nebo estetických důvodů.

LITERATURA

- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN et al. 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.
- Freiberger T, Vrablík M. 15 let projektu MedPed v České republice. *Hypertenze & kardiiovaskulární prevence* 2013; 2(5): 58-60.
- Češka R (ed.) a kolektiv. *Familiární hypercholesterolemie*. Praha, Triton, 2015, stran 157.