

Autosomalna dominująca hipercholesterolemia – niedoceniony problem diagnostyczny i kliniczny

Autosomal dominant hypercholesterolemia – underrecognised diagnostic and clinical problem

Barbara Idzior-Waluś¹, Marek Sanak², Jerzy Starzyk³, Danuta Czarnecka⁴, Małgorzata Waluś-Miarka¹

¹ Katedra Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

² II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

³ Klinika Endokrynologii, Instytut Pediatrii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

⁴ I Klinika Kardiologii, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Kardiologia Pol 2009; 67: 1015-1022

Wstęp

Podwyższone stężenie cholesterolu, szczególnie frakcji cholesterolu lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*, LDL), jest istotnym czynnikiem ryzyka choroby niedokrwiennej serca (ChNS). Rola LDL w aterogenezie została dobrze udokumentowana na poziomie mechanizmów molekularnych [1]. Cholesterol jest ważnym związkiem chemicznym zarówno dla prawidłowego rozwoju, jak i funkcjonowania organizmu. Stanowi integralną składową błon komórkowych, jest prekursorem hormonów steroidowych oraz prekursorem do syntezy kwasów żółciowych. Organizm pozyskuje cholesterol z dwóch źródeł: z pożywienia oraz z endogennej syntezy, głównie w komórkach wątrobowych. Cholesterol LDL jest usuwany z krążenia poprzez receptory LDL, za odkrycie których Michael S. Brown i Joseph L. Goldstein otrzymali w 1985 r. Nagrodę Nobla [2]. Lipoproteiny o niskiej gęstości są głównym nośnikiem cholesterolu w surowicy i transportują w przybliżeniu 70% krążącego cholesterolu. Powstają one w krążeniu z lipoprotein o bardzo niskiej gęstości (VLDL). Większość LDL jest usuwana z krążenia po ich związaniu z wątrobowymi receptorami LDL. Ligandem obecnym w lipoproteinach, który wiąże się z receptorem LDL, jest apolipoproteina B-100. Receptory LDL znajdują się na powierzchni hepatocytów, a ich gęstość zwiększa się lub maleje w zależności od zapotrzebowania komórki na cholesterol [2, 3]. Nadmiar krążącego cholesterolu ulega odłożeniu w postaci złogów w ścianach tętnic, co powoduje powstawanie blaszek miażdżycowych.

Cząsteczka receptora dla LDL została oczyszczona i zbadana w latach 80. ubiegłego wieku. Receptor dla LDL jest

glikoproteiną zbudowaną z 839 aminokwasów. Poza apolipoproteiną B-100 receptor dla LDL wiąże również apolipoproteinę E, której warianty białkowe są związane z hipercholesterolemią dziedziczną wieloczynnikowo. Receptory dla LDL są syntetyzowane w siateczce śródplazmatycznej, a następnie przenoszone na powierzchnię komórki, w procesie regulowanym przez aktywność proteolityczną konwertazy propeptydowej (ang. *proprotein convertase subtilisin kexin*, PCSK9) [3, 4].

Zwiększenie ekspresji receptora dla LDL w komórkach wątroby jest efektywnym sposobem leczenia hipercholesterolemii.

Budowa genu dla receptora LDL i charakterystyka jego mutacji

Gen dla receptora LDL – *LDLR* rozciąga się na odcinku 45 tys. par nukleotydowych, w locus znajdującym się na krótkim ramieniu chromosomu 19 (19p13.2). Gen zbudowany jest z 19 egzonów, z których egzony 2–6 kodują domenę białkową wiążącą lipoproteiny. W genie receptora dla LDL opisano ponad 1000 różnych mutacji. Ich wynikiem jest całkowity brak receptora dla LDL lub obecność receptora dla LDL o upośledzonej funkcji. Mutacje *LDLR* zostały podzielone na 5 klas czynnościowych, z których każda obejmuje wiele różnych defektów genu. Mutacje klasy I powodują całkowity brak ekspresji receptora – *null alleles*, u homozygot dla mutacji *null* stwierdza się całkowity brak immunologicznie wykrywanych receptorów dla LDL. W klasie II mutacji transport cząsteczki receptora na powierzchnię komórki, która go syntetyzuje, jest całkowicie zahamowany (klasa IIa) lub znacznie zmniejszony

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Barbara Idzior-Waluś, Katedra Chorób Metabolicznych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. M. Kopernika 15, 31-581 Kraków, tel.: +48 12 424 83 34, faks: +48 12 421 97 86, e-mail: mmwalus@cyf-kr.edu.pl

Praca wpłynęła: 04.02.2009. Zaakceptowana do druku: 05.02.2009.

(klasa IIb). Klasa III mutacji powoduje powstawanie receptorów, które wykazują osłabione wiązanie LDL. Klasa IV mutacji powoduje ekspresję cząsteczek receptorów, które charakteryzują się brakiem zdolności do agregowania w opłaszczone dołki błony hepatocyta (*coated pits*), co nie pozwala na ich internalizację po związaniu z LDL. W mutacjach klasy V cząsteczki receptora nie są zdolne do dostarczenia LDL do endosomów lub do powrotu na powierzchnię komórki w cyklu krążenia wewnątrzkomórkowego. Według niektórych danych ok. 55% mutacji należy do klasy II i 20% do klasy V [4, 5].

Rodzinna hipercholesterolemia – definicja i objawy kliniczne

Rodzinna hipercholesterolemia, najczęściej spotykana postać monogenowej hipercholesterolemii, jest chorobą autosomalną, dziedziczną w sposób dominujący, spowodowaną mutacjami w genie kodującym receptor dla LDL. U osób z dwoma zmutowanymi allelami (homozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii) choroba ma znacznie cięższy przebieg niż u osób z jednym zmutowanym allelem (heterozygotyczna postać rodzinnej hipercholesterolemii). Zazwyczaj stwierdza się rodzinną hipercholesterolemię spowodowaną dziedziczeniem jednego zmutowanego allela genu kodującego receptor dla LDL, co powoduje postać heterozygotyczną choroby. Homozygotyczna postać hipercholesterolemii rodzinnej jest bardzo rzadka i występuje z częstością 1 : 1 000 000. Odziedziczenie 2 różnych mutacji genu *LDLR* powoduje postać złożoną heterozygotyczną hipercholesterolemii rodzinnej, która klinicznie przypomina postać homozygotyczną.

W hipercholesterolemii rodzinnej stwierdza się wiele różnych mutacji, charakterystycznych dla członków rodziny, w których ta cecha jest przekazywana. Niektóre mutacje genu *LDLR* występują jednak ze zwiększoną częstością w populacji, w której dochodzi do małżeństw osób spokrewnionych. W niektórych populacjach, na przykład Libańczyków, białych mieszkańców Południowej Afryki (Afrykanerów) czy Kanadyjczyków pochodzenia francuskiego, rodzinna hipercholesterolemia występuje bardzo często (1 : 67 osób) [4, 5].

Fenotyp identyczny z rodzinną hipercholesterolemią może być również wynikiem mutacji genu dla apolipoproteiny B-100 (*APOB*) w jej domenie wiążącej się z receptorem dla LDL. Cecha ta również dziedziczy się autosomalnie dominująco i najczęściej manifestuje u heterozygot. Dotychczas poznano 10 mutacji tego genu powodujących zmianę aminokwasu białka, zlokalizowanych w jego egzonie 26 i 29. Ponadto w egzonie 26 występuje wariant R3531C, który powoduje jedynie podatność na autosomalną dominującą hipercholesterolemię (ADH), ponieważ oddziaływanie apolipoproteiny B-100 z receptorem dla LDL jest zmniejszone do 70%. Mutacje genu *APOB* stwierdza się u chorych na ADH ok. 10-krotnie rzadziej niż mutacje *LDLR*. Ostatnio opisano także mutacje genu *PCSK9*, dzie-

dziczone dominująco, które powodują fenotyp przypominający rodzinną hipercholesterolemię, ale występują one rzadko i stanowią mniej niż 3% przypadków choroby. Istnieją również inne bardzo rzadkie monogenowe hipercholesterolemie powodujące zwiększenie stężenia cholesterolu LDL. Charakterystykę monogenowych hipercholesterolemii ujawniających się w populacji dzieci i młodzieży przedstawia Tabela I [3, 6, 7].

Cechy kliniczne ADH to podwyższenie stężenia cholesterolu LDL z następczym odkładaniem złogów cholesterolu w komórkach o typie fagocytującym, takich jak makrofagi ścięgien i skóry. Do typowych cech ADH należą złogi cholesterolowe (żółtaki – *xanthoma*) wokół ścięgien prostowników dłoni i stóp oraz ścięgna Achillesa. Często występują także zmiany żółtakowate na powiekach (*xanthelasma*) i na obwodzie rogówki (rąbek rogówki), zmiany te nie są tak charakterystyczne dla ADH jak zmiany na ścięgniach. Złogi cholesterolu obserwuje się często w okolicy przedgoleniowej (Rycina 1.). Zmiany te w heterozygotycznej postaci ADH pojawiają się zazwyczaj między trzecią a piątą dekadą życia. W homozygotycznej postaci ADH objawy manifestują się wcześniej, bo już w pierwszej lub drugiej dekadzie życia pojawia się rąbek rogówki, żółtaki guzowate łokci, ścięgien prostowników palców i ścięgna Achillesa [3, 6].

Najbardziej niebezpieczne są złogi cholesterolu w naczyniach tętniczych, ponieważ mogą prowadzić do przedwczesnej choroby wieńcowej i zawału serca, udaru mózgu i chorób tętniczych naczyń obwodowych. Stwierdza się także zgrubienie zastawek aorty i zgrubienie pnia aorty, co może prowadzić do niedomykalności aorty lub zwężenia ujścia tętniczego lewego, które wymaga zabiegu wymiany zastawek [8, 9]. Stężenie cholesterolu LDL w surowicy koreluje z ryzykiem choroby naczyń wieńcowych i jest odwrotnie proporcjonalne do gęstości czynnych receptorów dla LDL. Heterozygoty zazwyczaj mają 2-krotnie podwyższone stężenie cholesterolu LDL w surowicy (350–550 mg/dl), a homozygoty 4-krotnie (650–1000 mg/dl). Rodzinna heterozygotyczna hipercholesterolemia jest chorobą, która rozpoczyna się we wczesnym okresie życia. Podwyższone stężenie cholesterolu LDL obserwuje się już u noworodków.

Rozpoznanie autosomalnej dominującej hipercholesterolemii

Rozpoznanie ADH opiera się na stwierdzeniu charakterystycznego fenotypu, którego składową są wyniki badania stężenia cholesterolu i cholesterolu LDL w surowicy, wywiad rodzinny (obecność hipercholesterolemii, przedwczesne występowanie chorób układu krążenia u krewnych pierwszego stopnia – < 55. roku życia u mężczyzn i < 60. roku życia u kobiet), dodatni wywiad kliniczny dotyczący występowania chorób układu krążenia i zmian w badaniu przedmiotowym, wymienionych powyżej. Rejestry chorych z ADH: *Simon Broome Register Group*, *Make Early Diagnosis to Prevent Early Death* (MEDPED) i *Dutch Lipid Clinic Network*

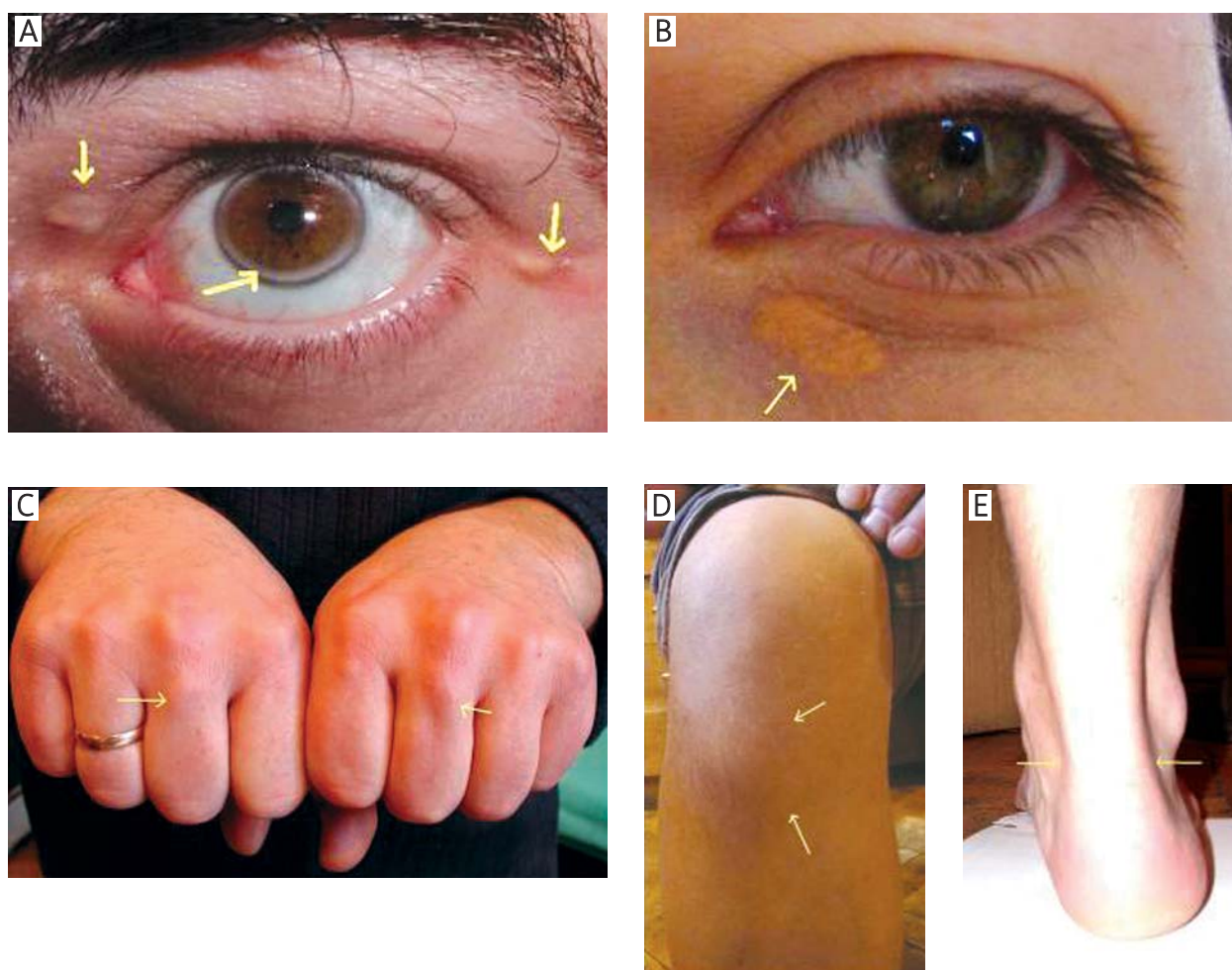
Tabela I. Charakterystyka monogenowych hipercholesterolemii, ujawniających się w populacji dzieci i młodzieży [6]

Zaburzenie monogenowe	Defekt genu	Produkt genu	Dziedziczenie	Cechy biochemiczne	Cechy kliniczne	Typowy wiek wystąpienia objawów	Długoterminowe ryzyko sercowo-naczyniowe i inne
Homozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (HoRH)	receptora dla LDL	receptor dla LDL	autosomalne dominujące	bardzo wysoki cholesterol > 10 mmol/l i LDL-C > 8 mmol/l, trójglicerydy w normie	rąbek rogówki, żółtaki ścięgien Achillesa i prostowników palców, guzowate żółtaki nad tokami i kończynami	dzieciństwo, okres dojrzewania	przedwczesna miażdżycza i choroby układu krążenia
Heterozygotyczna rodzinna hipercholesterolemia (HeRH)	receptora dla LDL	receptor dla LDL	autosomalne dominujące	podwyższone stężenie LDL > 4,9 mmol/l, trójglicerydy w normie	rąbek rogówki, żółtaki powiek, żółtaki ścięgien	młody dorosły	przedwczesna miażdżycza i choroby układu krążenia we wczesnym i średnim okresie dorosłości
Rodziny defekt apolipoproteiny B-100	apolipoproteiny B-100	Apo B-100	autosomalne dominujące	jak w HeRH	jak w HeRH	jak HeRH	jak w HeRH
Wzrost aktywności PCSK9	PCSK9	PCSK9	autosomalne dominujące	jak w HeRH	jak w HeRH	jak HeRH	jak w HeRH
Autosomalna recesywna hipercholesterolemia	ARH	białko adaptorowe ARH	autosomalne recesywne	bardzo wysoki cholesterol, często > 20 mmol/l	podobnie do HoRH	zmiennie	przedwczesna miażdżycza i choroby układu krążenia
Choroba Wolmana	LIP A	lizosomalna kwaśna lipaza	autosomalne recesywne	prawidłowe stężenie lipidów	anemia, brak rozwoju i wzrostu, hepatosplenomegalia, żółtaczką, <i>statorrhea</i>	niemowlęctwo	zgon w czasie pierwszego roku życia
Fitosterolemia	ABCG5 ABCG8	ATP – binding cassette G5 i G8	autosomalne recesywne	bardzo wysoki sitosterol i kampesterol (> 0,1 mmol/l, norma << 0,01), niski lub wysoki cholesterol (< 10 mmol/l)	nawracające zapalenia stawów (kolana, łokcie), splenomegalia, żółtaki ścięgien, żółtaki guzowate, przedwczesna miażdżycza	dzieciństwo	przedwczesna ChNS z wysoce zmienną progresją i stopniem ciężkości

postępują się różnymi kryteriami klinicznymi rozpoznawania tej choroby (Tabela II) [10–12]. Kryteria *Simone Broome Register Group* opierają się na oznaczeniach stężenia lipidów w surowicy krwi przed leczeniem, obecności żółtaków ścięgien i rodzinnym wywiadzie dotyczącym przedwczesnego wystąpienia zawału serca i/lub hipercholesterolemii [10]. U chorego można rozpoznać hipercholesterolemię prawdopodobną lub pewną. Aby rozpoznać pewną hipercholesterolemię rodzinną wg *Simone Broome Register Group*, chory lub jego krewni muszą mieć żółtaki ścięgien. Stwierdzenie braku aktywności receptorów dla LDL również ma znaczenie w rozpoznaniu ADH [13]. Jedynym badaniem diagnostycznym pozwalającym na postawienie pewnego rozpoznania rodzinnej hipercholesterolemii jest jednak stwierdzenie mutacji w genie *LDLR*, *APOB* lub *PCSK9*. Znaczenie testów genetycznych u chorych na hipercholesterolemię podkreśla obserwacja, że mimo zastosowania najostrożniejszych kryteriów

klinicznych rozpoznania ADH, mutację genu *LDLR* wykazano u 52,3% pacjentów. Obserwacje kliniczne sugerują, że grupy chorych z podejrzeniem klinicznym ADH z mutacją i bez niej różnią się pod względem charakterystyki klinicznej i biochemicznej [14]. Dowodzi to znaczenia badania genetycznego w diagnostyce i leczeniu ADH dla praktyki klinicznej, badań przesiewowych i celów naukowych.

Mimo zwiększenia dostępności diagnostyki molekularnej w rodzinnej hipercholesterolemii współczynnik wykrywania mutacji waha się od 30 do 80%. Zmienność ta zależy od kryteriów klinicznych zastosowanych do identyfikacji chorych z ADH oraz strategii i metodologii stosowanej do badań molekularnych w kierunku mutacji. Bardzo efektywne, w porównaniu z innymi metodami wykrywania mutacji, jest wykonanie badań biochemicznych rodzin pacjentów ze zdiagnozowaną ADH (tzw. *cascade testing*), zalecane przez ekspertów NICE [15].



Rycina 1. A – *xanthelasma*, *arcus senilis* (rąbek rogówki), B – *xanthelasma*, C – *xanthoma* ścięgien prostowników palców, D – *xanthoma* okolicy przedpiszczelowej, E – szerokie ścięgno Achillesa

Tabela II. Definicje hipercholesterolemii rodzinnej

Definicja hipercholesterolemii rodzinnej wg <i>Simon Broom Register Group</i>			
Kryteria pewnego rozpoznania FH			
a. Całkowity poziom cholesterolu > 7,5 mmol/l (290 mg/dl) u dorosłych lub całkowity poziom cholesterolu > 6,7 mmol/l (260 mg/dl) u dzieci poniżej 16. roku życia LUB Poziom cholesterolu LDL > 4,9 mmol/l (190 mg/dl) u dorosłych (4,0 mmol/l u dzieci) PLUS			
b. <i>Xanthoma</i> ścięgien u pacjenta lub jego krewnych (rodzic, dziecko, rodzeństwo, dziadkowie, ciotki, wujowie) LUB			
c. Molekularna diagnoza FH oparta na identyfikacji mutacji APO-B lub receptora LDL			
Kryteria prawdopodobnego rozpoznania FH: (a) plus (d) lub (e)			
d. Wywiad rodzinny zawatu mięśnia serca przed 50. rokiem życia u jednego z dziadków, ciotki, wuja lub przed 60. rokiem życia u rodzica, rodzeństwa lub dziecka			
e. Wywiad rodzinny podwyższonego stężenia cholesterolu u rodzica, rodzeństwa lub dziecka lub stężenia cholesterolu > 7,5 mmol/l (290 mg/dl) u jednego z dziadków, ciotki lub wuja			
Holenderski system klinicznej diagnostyki hipercholesterolemii rodzinnej			
Wywiad rodzinny			punkty
krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną ^a chorobą sercowo-naczyniową			1
krewny I stopnia ze stężeniem LDL-cholesterolu > 95. percentyla i/lub krewny I stopnia z <i>xantomata</i> ścięgien i/lub rąbkami rogówki			2
dzieci poniżej 18. roku życia ze stężeniem LDL-cholesterolu > 95. percentyla			2
Wywiad kliniczny			
pacjent ma przedwczesną ^a chorobę niedokrwinną serca			2
pacjent ma przedwczesną ^a chorobę mózgowych lub obwodowych naczyń krwionośnych			1
Badanie fizykalne			
<i>xanthoma</i> ścięgien			6
łuk rogówki u osób poniżej 45. roku życia			4
Badania biochemiczne		[mmol/l]	[mg/dl]
LDL-cholesterol ^b		> 8,5	> 330
LDL-cholesterol		6,5–8,4	250–329
LDL-cholesterol		5,0–6,4	190–249
LDL-cholesterol		4,0–4,9	155–189
Diagnoza			
definitywna heterozygotyczna FH			> 8
prawdopodobna heterozygotyczna FH			6–8
możliwa heterozygotyczna FH			3–5

^a < 55 lat u mężczyzn, < 60 lat u kobiet

^b HDL-cholesterol i trójglicerydy są w normie

FH – hipercholesterolemia rodzinna (ang. familial hypercholesterolemia)

Choroba niedokrwienna u osób z rodzinną hipercholesterolemią

Chorzy na rodzinną hipercholesterolemię cechują się bardzo istotnie zwiększonym ryzykiem ChNS, która jest główną przyczyną zachorowalności i umieralności w tej grupie. Jak wykazało prospektywne badanie prowadzone w latach 1980–1989 (czyli w okresie przed wprowadzeniem do leczenia statyn), obejmujące 526 chorych na rodzinną

hipercholesterolemię w ramach *Simon Broome Register* (1991), nadmiar zgonów z powodu ChNS u tych pacjentów był największy w wieku 20–39 lat – standaryzowany współczynnik umieralności wynosił 9686 (95% CI 3670–21800) [16]. U tych młodych osób chorych na rodzinną hipercholesterolemią względne ryzyko zgonu wieńcowego jest zwiększone prawie 100-krotnie [10]. U pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii skumulowane ryzyko zgonu wieńcowego lub incydentu sercowego niezakończono-

nego zgonem do 60. roku życia, bez skutecznego leczenia, wynosi ok. 50% u mężczyzn i ok. 30% u kobiet [17, 18]. Głównymi czynnikami ryzyka ChNS są: płeć męska, wywiad rodzinny bardzo wczesnego początku ChNS (w trzeciej lub czwartej dekadzie życia lub wcześniej), palenie papierosów, wysokie stężenie cholesterolu LDL (szczególnie przekraczające 6,0 mmol/l) i niskie stężenie cholesterolu HDL (< 1,0 mmol/l) [17–21]. U osób z homozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej choroby układu krążenia i ostre epizody sercowo-naczyniowe występowały nawet w 3. roku życia [22]. U dzieci z rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemią podwyższone stężenie cholesterolu LDL powoduje upośledzenie funkcji śródbłonna w bardzo młodym wieku i wiąże ze zwiększeniem grubości błony wewnętrznej i środkowej (ang. *intima-media*) tętniczych naczyń obwodowych [23]. Również ryzyko chorób tętniczych naczyń obwodowych jest 5–10-krotnie zwiększone u osób z ADH w porównaniu z osobami zdrowymi. Mniej natomiast wiadomo o związku między ADH a udarem mózgu [24, 25].

Leczenie chorych na autosomalną dominującą hipercholesterolemię

Rola statyn w leczeniu pacjentów z hipercholesterolemią i ich skuteczność w prewencji ChNS jest dobrze udokumentowana. Szereg badań klinicznych wykazało, że monoterapia statynami zwalnia progresję zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych, powoduje regresję grubości błony wewnętrznej i środkowej, poprawia czynność śródbłonna, jest dobrze tolerowana i bezpieczna w czasie krótkotrwałego stosowania, chociaż długoterminowe bezpieczeństwo pozostaje nieznane [26–30]. Nie było jednak kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych w grupie chorych z rodzinną hipercholesterolemią, a w chwili obecnej prowadzenie takich badań byłoby nieetyczne. Leczenie chorych na rodzinną hipercholesterolemię opiera się na ekstrapolacji dużych prospektywnych badań klinicznych, kontrolowanych placebo, które udokumentowały istotną poprawę prognozy tych pacjentów dzięki terapii obniżającej stężenie lipidów w surowicy [30]. Ostatnio ukazały się dwa duże prospektywne badania dotyczące chorych na rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemię oparte na rejestrze *Simon Broome Familial Hypercholesterolemia Register*, obejmującym 3382 pacjentów [31] i na obserwacji 2146 pacjentów z klinik lipidowych w Danii [32]. W grupie pacjentów *Simon Broome Register* w wieku 20–79 lat, obserwowanej od 1990 r., stwierdzono istotny spadek umieralności z powodu choroby wieńcowej wynoszący 37%; tak więc nadmiar zgonów w porównaniu z populacją ogólną zmniejszył się z 3,4-krotnie do 2,1-krotnie większego. Redukcja umieralności była większa u osób bez ChNS (prewencja pierwotna) i wynosiła 48% w porównaniu z 25% u osób ze zdiagnozowaną chorobą. U pacjentów bez ChNS obserwowano też niższą o 33% umieralność całkowitą niż w populacji ogólnej, głównie w wyniku niższe-

go ryzyka zgonów z powodu nowotworu [31]. Badania prowadzone w klinikach w Danii wykazały, że ryzyko zgonów z powodu ChNS u chorych na rodzinną heterozygotyczną hipercholesterolemię leczonych statynami jest podobne jak w populacji ogólnej, dobranej pod względem wieku. Większość pacjentów otrzymywała simwastatynę w dawce 33 mg dziennie lub atorwastatynę 49 mg dziennie, czyli w dawkach nieco niższych niż zalecane w celu redukcji ryzyka wieńcowego. W badaniu tym redukcja ryzyka ChNS wynosiła 76% [32].

Odrębnym zagadnieniem jest pytanie, kiedy wdrażać leczenie hipcholesterolemiczne. Weigman i wsp. wykazali, że leczenie statynami dzieci chorych na ADH przez okres 2 lat wiązało się z regresją zmian miażdżycowych w naczyniach szyjnych bez niekorzystnego wpływu na wzrost, dojrzewanie płciowe, poziom hormonów, czynność wątroby i mięśni [33]. Wyniki te sugerują celowość podejmowania wczesnych interwencji terapeutycznych u chorych na ADH. Obecnie toczy się ożywiona dyskusja nad bezpieczeństwem i celowością wdrażania terapii hipolipemicznej u pacjentów pediatrycznych [3, 34].

Jak wynika z przedstawionych danych, ok. 45% mężczyzn i 20% kobiet chorych na ADH ma ChNS przed 50. rokiem życia. W kontekście pierwotnej prewencji ChNS, zidentyfikowanie chorych na ADH, wczesne postawienie diagnozy i wdrożenie odpowiedniego leczenia jest istotnym zagadnieniem klinicznym, ponieważ ryzyko ChNS jest u nich bardzo duże. Stwierdzono, że znaczny odsetek chorych na ADH pozostaje niezdiagnozowany i nieleczony [36–38].

W ramach leczenia homozygotycznej postaci ADH wszyscy pacjenci otrzymują poradę dietetyczną, polegającą na zaleceniu redukcji spożycia cholesterolu egzogenego oraz tłuszczów nasyconych. Leczeniem z wyboru jest obecnie afereza LDL lub okresowa wymiana osocza, które są skuteczne w przedłużaniu przeżycia [39]. Wysokie dawki statyn mogą zwiększyć klirens lipoprotein LDL poprzez zwiększanie ekspresji częściowo aktywnych receptorów dla LDL, ale chorzy, u których skutek mutacji nie ma funkcjonalnych receptorów dla LDL, wykazują słabą reakcję na leczenie metodą obniżenia stężenia cholesterolu. Wydaje się, że ezetimib, inhibitor absorpcji cholesterolu, który działa na komórki rąbka szczoteczki jelita cienkiego, wywiera pewien efekt obniżający stężenie cholesterolu LDL u chorych z homozygotyczną postacią rodzinnej hipercholesterolemii [40]. Przeszczep wątroby i terapia genowa mogą być obiecującymi sposobami leczenia [6, 12, 41].

Identyfikacja chorych z hipercholesterolemią rodzinną i objęcie ich odpowiednią opieką medyczną jest jednym z istotnych zadań medycyny prewencyjnej. Z ekonomicznego punktu widzenia najbardziej efektywny jest skrining kaskadowy, to znaczy badanie rodzin pacjentów, u których postawiono rozpoznanie rodzinnej postaci hipercholesterolemii. W praktyce potomstwo i rodzeństwo każdego chorego na ChNS czy osoby, u której wystąpił

ostry epizod sercowo-naczyniowym przed 60. rokiem życia, z towarzyszącą hipercholesterolemią i żółtakami ścięgien, powinno zostać objęte opieką polegającą na oznaczeniu stężenia lipidów w surowicy krwi, a w razie podejrzenia ADH – wdrożeniu odpowiedniego postępowania. W wytycznych ESC rodzinna hipercholesterolemia jest traktowana jako czynnik stwarzający bardzo wysokie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych i wymagający szczególnie agresywnego postępowania terapeutycznego [42]. W opracowywanych obecnie wytycznych NICE zaleca się skrining kaskadowy uwzględniający badanie DNA osób chorych na genetycznie potwierdzoną rodzinną hipercholesterolemię. Eksperci zalecają badania cholesterolu LDL tylko wówczas, gdy nie znajduje się mutacji. Podkreślają konieczność globalnej modyfikacji wszystkich czynników ryzyka obecnych u pacjenta i odpowiedniej strategii prowadzącej do zmiany stylu życia i rzucenia palenia. Leczenie należy rozpoczynać od wysokich dawek statyn, a w razie ich nietolerancji – zastosować ezetymib w monoterapii [15]. Należy zaznaczyć, że ostatnio ukazały się analizy badań z zastosowaniem ezetymibu dotyczące bezpieczeństwa jego długotrwałego stosowania, szczególnie w odniesieniu do zwiększonego ryzyka raka [43]. W celu uzyskania wiarygodnych danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania tego leku potrzebne są jednak dłuższe obserwacje. Jeśli obniżenie stężenia cholesterolu LDL jest mniejsze od 50%, należy skierować pacjenta do lekarza mającego doświadczenie w leczeniu rodzinnych hipercholesterolemii.

W świetle przedstawionych wyników badań wydaje się, że postępowanie prewencyjne powinno się rozpocząć jak najwcześniej. Wciąż aktualne jest pytanie, kiedy wdrażać leczenie statynami u osób młodych, jakie leki stosować (które statyny, czy kombinacje z innymi lekami). Wczesne wyłanianie i leczenie chorych na ADH powinno się przyczynić do poprawy rokowania chorych i ich rodzin. Biorąc pod uwagę względnie dużą częstość występowania ADH i możliwość leczenia poprzez dostępne strategie obniżania stężenia cholesterolu LDL w surowicy, można uznać, że to schorzenie genetyczne spełnia kryteria WHO dla prowadzenia systematycznych badań przesiewowych [44, 45]. Można się spodziewać, że wczesna identyfikacja chorych, w okresie przed wystąpieniem objawów i ich leczenie zaowocuje znaczną redukcją kosztów w systemie ochrony zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Griffin BA. Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 163-9.
2. Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
3. Ueda M. Familial hypercholesterolemia. *Mol Genet Metab* 2005; 86: 423-6.
4. Rader DJ, Cohen J, Hobbs HH. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 111: 795-1803.
5. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992; 1: 445-66.
6. Rahalkar AR, Hegele RA. Monogenic pediatric dyslipidemias: classification, genetics and clinical spectrum. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 282-94.
7. Varret M, Abifadel M, Rabes JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2008; 73: 1-13.
8. Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani C, et al. Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1999; 137: 410-8.
9. Buja LM, Kovanen PT, Bilheimer DW. Cellular pathology of homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Pathol* 1979; 97: 327-57.
10. Scientific Steering Committee; Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ* 1991; 303: 893-6.
11. 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: 171-6.
12. WHO, Human Genetics DoNDP. Familial hypercholesterolemia report of a second WHO consultation. *ED Geneva WHO*, 1999.
13. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. *Mc Graw Hill*, New York 2001; 2863-913.
14. Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. *Atherosclerosis* 2005; 180: 155-60.
15. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R, on behalf of the Guideline Development Group. Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337: a1095.
16. Austin MA, Zimmern RL, Humphries SE. High 'population attributable fraction' for coronary heart disease mortality among relatives in monogenic familial hypercholesterolemia. *Genet Med* 2002; 4: 275-8.
17. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, et al. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1974; 49: 476-68.
18. Slack J. Risks of ischemic heart disease in familial hyperlipidaemic states. *Lancet* 1969; ii: 1380-2.
19. Heiberg A, Slack J. Familial similarities in the age of coronary death in familial hypercholesterolemia. *Br Med J* 1977; 2: 493-5.
20. Wiegman A, Rogenburg J, et al. Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2003; 107: 1473-8.
21. Neil HAW, Seagroatt V, Betteridge DJ, et al. Established and emerging coronary risk factors in patients with familial hypercholesterolemia. *Heart* 2004; 90: 1431-7.
22. Rose V, Wilson G, Steiner G. Familial hypercholesterolemia: report of coronary death at age 3 in a homozygous child and prenatal diagnosis in heterozygous sibling. *J Pediatr* 1982; 100: 757-9.
23. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch W, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-5.
24. Hutter CM, Austin MA, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia, peripheral arterial disease, and stroke: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 430-5.

25. Huxley RR, Hawkins MH, Humphries SE, et al.; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Risk of fatal stroke in patients with treated familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Stroke* 2003; 34: 22-5. Erratum: *Stroke* 2003; 34: 826.
26. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, et al. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990; 264: 3007-12.
27. Thompson GR, Maher VM, Matthews S, et al. Familial Hypercholesterolemia Regression Study: randomized trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345: 811-6.
28. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98.
29. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H. Effect of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia (ASAP): a prospective randomized double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81.
30. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
31. Neil A, Cooper J, Betteridge J, et al.; behalf of the Simon Broome Familial Hypercholesterolemia Register Group. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: a prospective registry study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2625-33.
32. Versmissen J, Yazdanpanah W, Defesche JC, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423.
33. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331-7.
34. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipids screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198-208.
35. Steiner MJ, Brown WD, Liles E. An assessment of the new lipid screening guidelines. *Pediatrics* 2008; 122: 904-5.
36. Yuan G, Wang J, Hegele RA. Heterozygous familial hypercholesterolemia: an under recognized cause of early cardiovascular disease. *CMAJ* 2006; 174: 1124-9.
37. Descamps OS, Gilbeau JP, Luwaert R, Heller FR. Impact of genetic defects on coronary atherosclerosis in patients suspected of having familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 1-9.
38. Neil HA, Huxley RR, Hawkins MM, et al.; Simon Broome Familial Hyperlipidaemia Register Group and Scientific Steering Committee. Comparison of the risk of fatal coronary heart disease in treated xanthomatous and non-xanthomatous heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. *Atherosclerosis* 2003; 170: 73-8.
39. Hudgins LC, Kleinman B, Scheuer A, et al. Long-term safety and efficacy of low-density lipoprotein apheresis in childhood for homozygous familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1199-204.
40. Yamamoto A, Harada-Shiba M, Endo M, et al. The effect of ezetimibe on serum lipids and lipoproteins in patients with homozygous familial hypercholesterolemia undergoing LDL-apheresis therapy. *Atherosclerosis* 2006; 186: 126-31.
41. Kozarsky K, Grossman M, Wilson JM. Adenovirus-mediated correction of the genetic defect in hepatocytes from patients with familial hypercholesterolemia. *Somat Cell Mol Genet* 1993; 19: 449-58.
42. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Atherosclerosis* 2007; 194: 1-45.
43. Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359: 1357-66.
44. Wilson J, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. Geneva, Switzerland: World health Organization, 1968. (World Health Organization public paper no 34).
45. Aalst-Cohen ES, Jansen ACM, Tanck MWT, et al. Diagnosing familial hypercholesterolemia: the relevance of genetic testing. *Eur Heart J* 2006; 27: 2240-6.