

Projekt MedPed v České republice

Kyselák O.¹, Soška V.^{1,2,3}, Freiburger T.⁴, Vrablík M.⁵

¹Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně

²Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

³II. interní klinika, Katedra laboratorních metod, Lékařská fakulta MU, Brno

⁴Genetická laboratoř, Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

⁵3. interní klinika, 1. LF Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

SOUHRN

Familiární hypercholesterolemie (FH) představuje nejzávažnější formu primární dyslipidemie. Pacienti s FH jsou ve vysokém riziku vzniku kardiovaskulárních onemocnění. FH probíhá často asymptomaticky, první manifestací tak může být fatální infarkt myokardu, a to již v časném věku. Recentní studie ukázaly, že výskyt FH v populaci je daleko vyšší, než se dříve předpokládalo. Diagnostikována a léčena je však stále jen malá část těchto pacientů. V roce 1998 byl v České republice spuštěn projekt MedPed (Make early diagnosis to Prevent early deaths in Medical Pedigrees). Jeho cílem je aktivní vyhledávání osob s FH a jejich pokrevních příbuzných, aby jejich léčba mohla být zahájena co nejdříve.

Klíčová slova: familiární hypercholesterolemie, kardiovaskulární onemocnění, projekt MedPed, kaskádovitý screening.

SUMMARY

Kyselák O., Soška V., Freiburger T., Vrablík M.: MedPed project in Czech Republic

Familial hypercholesterolemia (FH) is the most serious type of hereditary dyslipidemia. Patients with FH may develop cardiovascular event (primarily heart attack) in young age. Recent studies showed that FH prevalence is higher than previously estimated and FH in general population is still underdiagnosed and undertreated. The MedPed project (Make early diagnosis to Prevent early deaths in Medical Pedigrees) in Czech Republic started in 1998. Its aim is to search actively for both FH patients and their relatives, so that their aggressive hypolipidemic treatment can be initiated as soon as possible.

Keywords: familial hypercholesterolemia, cardiovascular diseases, MedPed project, cascade screening.

Úvod

Familiární hypercholesterolemie (FH) je dědičné onemocnění spojené s velmi vysokými hodnotami LDL cholesterolu. Příčinou FH je nejčastěji mutace v genu pro LDL receptor, který je přítomen na povrchu všech buněk (nejvíce na povrchu hepatocytů) a je zodpovědný za vazbu LDL částic. Méně často je příčinou FH mutace v genu pro apolipoprotein B, který je strukturální součástí LDL částice a je ligandem pro vazbu k LDL receptoru. Velmi vzácně jsou příčinou FH mutace v jiných genech, např. v genu pro PCSK9. Důsledkem těchto mutací je zpomalená eliminace LDL částic z krve a jejich akumulace v krevním oběhu, což se projeví laboratorně jako vysoká koncentrace LDL cholesterolu. Pacienti s FH jsou exponováni vysokým hodnotám LDL cholesterolu již od narození, což výrazně urychluje progresi aterosklerózy. Tím se pacienti s FH zásadně liší od pacientů s polygenní hypercholesterolemií, kde je progresse aterosklerózy pomalejší a onemocnění se tedy manifestuje až v pozdějším věku. FH se v populaci vyskytuje ve dvou formách – mírnější heterozygotní a podstatně závažnější, homozygotní. Ve většině případů probíhá FH asymptomaticky. Klinické projevy jsou přítomny jen vzácně, patognomické pro FH jsou šlachové xantomy. Méně specifickým projevem je arcus lipoides corneae či xantelasma palpebrarum. Nejsou-li pacienti s FH

včas diagnostikováni a léčeni, onemocnění se může manifestovat u heterozygotů akutním koronárním syndromem již před 55. rokem u mužů a před 60. rokem věku u žen [1,2]. Pacienti s homozygotní FH typicky manifestují onemocnění velmi časně a neléčení mohou zemřít na akutní koronární příhodu již před 20. rokem věku [1]. Proto je zcela nezbytné vyhledávat potenciální pacienty s FH a jejich pokrevní příbuzné, aby agresivní hypolipidemická terapie mohla být zahájena pokud možno co nejdříve. Cílem časné léčby je oddálit, v optimálním případě zabránit vzniku kardiovaskulárních onemocnění a jejich komplikací.

Epidemiologie FH

Recentní studie zaměřené na výskyt FH v populaci ukázaly, že FH má v populaci vyšší frekvenci, než se dříve předpokládalo. V současné době se výskyt heterozygotní FH v bělošské populaci odhaduje na přibližně 1:500 – 1:200 [1]. Zatímco výskyt homozygotní formy byl dříve odhadován na 1:1 000 000 [1, 3], na základě podrobné analýzy Dánské populace se nyní její prevalence odhaduje na 1:160 000 – 1:300 000 [3]. Pacientů s FH je tedy v populaci pravděpodobně mnohem více, než se v minulosti předpokládalo. Diagnostikována je však jen jejich malá část a velké procento těchto pacientů o svém onemocnění neví a nejsou léčeni.

Screening a diagnostika FH

FH je onemocnění, které může probíhat dlouhodobě bez jakékoli klinické manifestace. Nejčastěji vzniká podezření na FH při náhodném záchytu extrémně vysokých hodnot nejen celkového, ale především LDL cholesterolu, při fyziologických (nebo mírně zvýšených) hodnotách triglyceridů. V diagnostice FH se opíráme zejména o výskyt předčasné manifestace aterosklerózy v OA a RA (výskyt kardiovaskulárních onemocnění u prvostupňových příbuzných: před 55. rokem u mužů a před 60. rokem u žen) [1, 2], dále je třeba věnovat pozornost klinickým příznakům onemocnění (jsou-li přítomny), zejména šlachovým xantomům (nejčastěji v oblasti Achillových šlach), které jsou pro FH patognomické. Diagnózu FH může podpořit i záchyt velmi časně subklinické aterosklerózy pomocí řady specializovaných vyšetření (zátěžové EKG, UZ karotid ad.). Vždy je ale nutné nejprve vyloučit sekundární DLP.

Laboratorně bývá u pacientů s heterozygotní FH celkový cholesterol obvykle kolem 9-12 mmol/l a LDL cholesterol nad 5 mmol/l. U homozygotů bývá koncentrace celkového cholesterolu nad 12 mmol/l a LDL cholesterol nad 10 mmol/l. Koncentrace triglyceridů bývá zpravidla normální nebo jen lehce zvýšená. Byly

však popsány i případy pacientů s FH, u kterých byla přítomna výrazná hypertriglyceridemie [4].

V řadě případů je ale na základě pouhého laboratorního vyšetření obtížné rozhodnout, zda se již jedná o FH či nikoli. Hodnoty LDL cholesterolu u pacientů s FH se totiž mohou do jisté míry překrývat s hodnotami u pacientů s polygenním typem hypercholesterolemie. Bylo proto vytvořeno několik skórovacích systémů, jejichž úkolem je přiřadit každému pacientovi jistou pravděpodobnost, se kterou může být postižen FH. Tzv. MedPed kritéria (Tabulka 1) vychází ze skutečnosti, že příbuzní pacienta s již diagnostikovanou FH mají vyšší pravděpodobnost, že budou také nositeli tohoto onemocnění. V závislosti na stupni příbuznosti pro ně proto byly stanoveny odlišné hodnoty LDL cholesterolu, rozhodné pro diagnózu FH [5].

Zřejmě nejpoužívanějším je v současné době nizozemský skórovací systém Dutch Lipid Clinic Network criteria (Tabulka 2), který zohledňuje anamnestické údaje (výskyt předčasné manifestace kardiovaskulárních onemocnění v RA i OA), přítomnost klinických příznaků onemocnění (xantomy, arcus lipoides corneae), laboratorní vyšetření (koncentraci LDL cholesterolu), a výsledky DNA analýzy (přítomnost kauzální mutace v genu pro apolipoprotein B nebo v genu pro LDL receptor).

Table 1: The MedPed criteria

| Age (years) | LDL-cholesterol | | | | |
|-------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|--------------------|---------------------|
| | 1 st degree relative | 2 nd degree relative | 3 rd degree relative | General population | „100 %“ probability |
| < 20 | 4.0 mmol/L | 4.3 mmol/L | 4.4 mmol/L | 5.2 mmol/L | 6.2 mmol/L |
| 20-29 | 4.4 mmol/L | 4.7 mmol/L | 4.8 mmol/L | 5.7 mmol/L | 6.7 mmol/L |
| 30-39 | 4.9 mmol/L | 5.2 mmol/L | 5.4 mmol/L | 6.2 mmol/L | 7.2 mmol/L |
| > 39 | 5.3 mmol/L | 5.6 mmol/L | 5.8 mmol/L | 6.7 mmol/L | 7.8 mmol/L |

Table 2: Dutch Lipid Clinic Network criteria for diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolaemia in adults [1]

| Group 1: family history | Points |
|---|--------|
| (a) First-degree relative with known premature (< 55 years, men; < 60 years, women) coronary heart disease (CHD) OR | 1 |
| (b) First-degree relative with known LDL cholesterol > 95 th percentile by age and gender for country | 1 |
| (c) First-degree relative with tendon xanthoma and/or corneal arcus OR | 2 |
| (d) Child(ren) < 18 years with LDL cholesterol > 95 th percentile by age and gender for country | 2 |
| Group 2: clinical history | |
| (a) Subject has premature (< 55 years, men; < 60 years, women) CHD | 2 |
| (b) Subject has premature (< 55 years, men; < 60 years, women) cerebral or peripheral vascular disease | 1 |
| Group 3: physical examination | |
| (a) Tendon xanthoma | 6 |
| (b) Corneal arcus in a person < 45 years | 4 |
| Group 4: biochemical results (LDL cholesterol) | |
| > 8.5 mmol/L | 8 |
| 6.5 - 8.4 mmol/L | 5 |
| 5.0 - 6.4 mmol/L | 3 |
| 4.0 - 4.9 mmol/L | 1 |
| Group 5: molecular genetic testing (DNA analysis) | |
| (a) Causative mutation shown in the LDLR, APOB, or PCSK9 genes | 8 |

A 'definite FH' diagnosis: > 8 points. A 'probable FH' diagnosis: 6 to 8 points. A 'possible FH' diagnosis: 3 to 5 points. An 'unlikely FH' diagnosis: 0 to 2 points.

Projekt MedPed

Projekt MedPed (Make early diagnosis to Prevent early deaths in Medical Pedigrees) představuje mezinárodní program, jehož hlavním cílem je systematicky vyhledávat pacienty a jejich pokrevní příbuzné (tzv. kaskádový screening), kteří by mohli být nositeli FH, takové pacienty časně diagnostikovat a zahájit co nejdříve agresivní hypolipidemickou léčbu. Jedině tak je možné předejít mnohdy fatálním kardiovaskulárním příhodám, nebo jejich výskyt alespoň oddálit. Česká republika se do projektu zapojila v roce 1998 a k 31. 7. 2016 bylo v evidenci celonárodní databáze MedPed 6889 pacientů [6]. V současné době byla diagnóza FH potvrzena přibližně u 16 % z očekávaného počtu pacientů

v České republice (při uvažované prevalenci 1:250) [5]. Pacienti, u kterých vzniklo podezření na FH, by měli být odesláni do některého ze specializovaných MedPed center, která jsou součástí sítě zdravotnických zařízení a specializovaných ambulancí po celé ČR (aktuální seznam MedPed center je dostupný na oficiálních stránkách České společnosti pro aterosklerózu: www.athero.cz) (obr. 1). V rámci těchto center je poskytována komplexní péče o pacienty s FH od diagnostiky (včetně DNA analýzy genů pro LDL receptor, apoB i PCSK9), přes screening rodinných příslušníků, až po standardní nastavení vhodné (dostatečně intenzivní) terapie. Pro vybraná centra projektu MedPed by měla být výhledově dostupná i nová biologická léčba PCSK9 inhibitory.

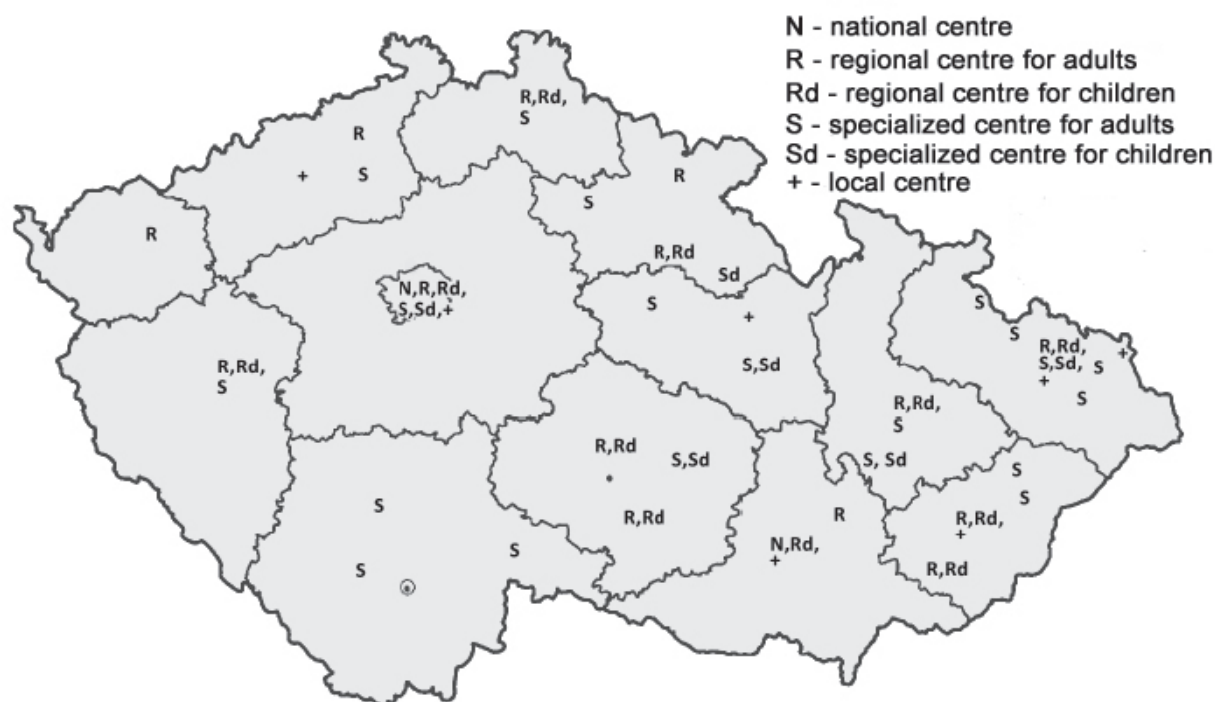


Fig. 1. Map of MedPed centres [6,7]

Kromě projektu MedPed existuje v ČR i pacientská organizace Diagnóza FH (oficiální web organizace je dostupný přes www.athero.cz). Jejím cílem je sdružovat pacienty s familiární hypercholesterolemií, hájit jejich zájmy (a to i na politické úrovni), sdílet aktuální informace o tomto onemocnění a v neposlední řadě šířit povědomí o FH mezi laickou veřejností.

Závěr

FH je závažné vrozené onemocnění spojené s vysokým rizikem vzniku časných kardiovaskulárních onemocnění. Není-li FH včas diagnostikována a léčena, může vést k fatální ischemické kardiovaskulární příhodě již ve velmi mladém věku. V České republice existuje v rámci projektu MedPed propracovaný systém, jehož cílem je nejen aktivní vyhledá-

vání pacientů s FH i jejich pokrevních příbuzných, ale i jejich diagnostika a léčba. Pacienti s podezřením na FH by měli být odesláni k podrobnému vyšetření a potvrzení/vyloučení této diagnózy do některého z MedPed center.

Literatura

1. **Nordestgaard, B. G., Chapman, M. J., Humphries, S. E. et al.** Familial hypercholesterolaemia 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(45), p. 3478-3490
2. **Catapano, A. L., Graham, I., Backer, G. D. et al.** 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*, 2016, 253, p. 281-344.

3. **Cuchel, M., Bruckert, E., Ginsberg, H. N. 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, p. 2146–2157.
4. **Kolovou, G. D., Kostakou, P. M., Anagnostopoulou, K. K.** Familial hypercholesterolemia and triglyceride metabolism. *Int. J Cardiol.*, 2011, 147, p. 349–358.
5. **Freiberger, T., Vrablík, M.** Včasná diagnostika familiární hypercholesterolemie v České republice v rámci projektu MedPed. *Vnitř. Lék.*, 2015, 61(11), p. 942–945
6. Zdroj: databáze projektu MedPed
7. Oficiální stránky České společnosti pro aterosklerózu: www.athero.cz

Do redakce došlo 13. 12. 2016

*Adresa pro korespondenci
MUDr. Ondřej Kyselák
Oddělení klinické biochemie,
Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
E-mail: ondrej.kyselak@fnusa.cz*