

## Diagnostyka i leczenie heterozygotycznej postaci hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci – doniesienie wstępne

### *Diagnosis and treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia in children – a preliminary report*

<sup>1</sup>Agnieszka Brandt, <sup>1</sup>Matylda Hennig, <sup>1</sup>Joanna Bautembach-Minkowska, <sup>1</sup>Marta Buraczewska, <sup>2</sup>Agnieszka Węgrzyn, <sup>3</sup>Bartosz Wasąg, <sup>2</sup>Andrzej Rynkiewicz, <sup>3</sup>Janusz Limon, <sup>1</sup>Małgorzata Myśliwiec

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, <sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii, Gdański Uniwersytet Medyczny,

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>1</sup>Division of Paediatrics, Diabetology and Endocrinology of Medical University of Gdansk, <sup>2</sup>Department of Cardiology, Medical University of Gdansk,

<sup>3</sup>Department of Biology and Genetics, Medical University of Gdansk

**Adres do korespondencji:** Agnieszka Brandt, Katedra i Klinika Pediatrii, Endokrynologii i Diabetologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

**Słowa kluczowe:** hipercholesterolemia, dzieci, LDLR, APOB

**Key words:** hypercholesterolemia, children, LDLR, APOB

#### STRESZCZENIE/ABSTRACT

Hipercholesterolemia rodzinna (*familial hypercholesterolemia*, FH) jest najczęstszą chorobą monogenową. Przyczyną FH są dziedziczone autosomalnie dominująco mutacje w genie kodującym receptor LDL, apolipoproteinę B (APOB) lub PCSK9. **Celem pracy** jest analiza danych klinicznych dzieci i młodzieży z potwierdzoną badaniem molekularnym heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej, będących pod opieką Katedry Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii GUM, oraz wstępna ocena efektów leczenia. **Pacjenci i metody.** Do badania włączono dzieci z podwyższonym poziomem cholesterolu. U wszystkich pacjentów wykluczono wtórne przyczyny hipercholesterolemii. U 127 pacjentów zlecono badanie molekularne w kierunku mutacji w genie receptora LDL oraz Apo B. **Wyniki.** Obecnie pod opieką Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii znajduje się 43 pacjentów z potwierdzoną genetycznie FH oraz ponad 27 pacjentów z podejrzeniem hipercholesterolemii rodzinnej w trakcie badań molekularnych. U wszystkich pacjentów z FH wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego był dodatni. W momencie zgłoszenia się do Kliniki średni poziom cholesterolu całkowitego pacjentów wynosił  $281,6 \pm 61,6$  mg/dl, poziom cholesterolu LDL  $205,24 \pm 70,51$  mg/dl. Badania genetyczne wykazały u 74% pacjentów mutacje w genie receptora LDL, a u 26 % mutacje w genie Apo B. Leczenie preparatem statyn włączono u 27 pacjentów oraz ezetimibem u 2 pacjentów z FH. Średni poziom cholesterolu całkowitego w badaniu kontrolnym po 6–8 tygodniach leczenia wynosił  $203,7 \pm 38,1$  mg/dl, cholesterolu LDL  $128,9 \pm 43,4$  mg/dl. W grupie pacjentów

leczonych farmakologicznie nie obserwowano działań niepożądanych stosowanej terapii. Zauważono, że u osób leczonych farmakologicznie grubość kompleksu intima-media (IMT) w tętnicach szyjnych była niższa w porównaniu z dziećmi leczonymi wyłącznie dietą. **Wnioski.** Zaburzenia lipidowe powinny być rozpoznawane i leczone od jak najwcześniejszych lat życia, szczególnie u dzieci z obciążonym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego. Obecnie najbardziej skutecznym leczeniem wśród dzieci wydaje się terapia statynami. Konieczna jest dalsza obserwacja i monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii statynami. Endokrynol. Ped. 12/2013;3(44):9-16.

Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common monogenic disease. FH is caused by autosomal dominant mutations in the gene encoding the LDL receptor, apolipoprotein B (ApoB) or PCSK9. **Aim of the study** was to analyze the clinical data of children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia confirmed in molecular tests from the Department of Paediatrics, Diabetology and Endocrinology and preliminary assessment of the effects of treatment. **Materials and methods.** The study included children with elevated cholesterol levels. All patients were excluded secondary causes of hypercholesterolemia. In 127 patients molecular tests for mutation in the LDL receptor and Apo B gene were performed. **Results.** Currently under the care of the Department of Paediatrics, Diabetology and Endocrinology are 43 patients with genetically confirmed FH and more than 27 patients with suspicion of familial hypercholesterolemia during molecular studies. All patients with FH family history of the cardiovascular system diseases was positive. Patients with FH initially the average total cholesterol level was  $281,6 \pm 61,6$  mg/dl, LDL cholesterol  $205,24 \pm 70,51$  mg/dl. In genetic studies in 74% of patients mutations in the LDL receptor gene and in 26% of patients mutations in the Apo B gene was found. Treatment with statins in 27 patients and with ezetimibe in 2 patients with FH was started. The average level of total cholesterol in the control tests after 6-8 weeks of treatment was  $203,7 \pm 38,1$  mg/dl, LDL cholesterol  $128,9 \pm 43,4$  mg/dl. In the group of patients treated with pharmacological therapy, no adverse side effects of the treatment were reported. It was noticed that with children being treated pharmacological the value of IMT was lower comparing to the children solely on a diet. **Conclusions.** Lipid disorders should be diagnosed and treated from the earliest years of life, especially in children with a positive family history of the cardiovascular system diseases. Currently, the most effective treatment in children seems to be a therapy with statins. Longer follow up and monitoring of the effectiveness and safety of the treatment is needed. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;3(44):9-16.

## Wstęp

Hipercholesterolemia rodzinna (*familial hypercholesterolemia*, FH) jest najczęstszą wrodzoną chorobą o podłożu monogenowym [1, 2]. Wyróżnić można dwie postaci hipercholesterolemii rodzinnej: heterozygotyczną występującą z częstością 1:500 osób oraz homozygotyczną występującą z częstością 1:1 000 000. Hipercholesterolemia rodzinna jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący i najczęściej spowodowana jest mutacją w genie kodującym receptor LDL (LDLR), apolipoproteinę B (APOB) lub PCSK9 [3–6].

Charakterystyczne dla hipercholesterolemii rodzinnej podwyższone stężenie cholesterolu stanowi przyczynę wczesnego rozwoju miażdżycy naczyń oraz wynikającego z niej zwiększonego ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego już w młodym wieku. Wczesne wykrycie hipercholesterolemii rodzinnej, jeszcze w okresie dzieciństwa, pozwala na szybszą modyfikację stylu życia oraz wdrożenie leczenia farmakologicznego, które pozwoli w przyszłości zmniejszyć ryzyko wystąpienia miażdżycy oraz jej powikłań. W ciągu ostatnich lat dzięki moż-

liwości wykonywania badań molekularnych i poszukiwania mutacji odpowiedzialnych za FH coraz częściej hipercholesterolemia rodzinna jest rozpoznawana w młodym wieku, co daje możliwość wczesnego, skutecznego leczenia i pozwala zapobiegać rozwojowi chorób układu sercowo-naczyniowego. Frakcja cholesterolu o niskiej gęstości (*Low Density Lipoprotein*, LDL) pochodzi z pożywienia oraz z endogennej syntezy zachodzącej głównie w hepatocytach. Cholesterol frakcji LDL łączy się z receptorami LDL znajdującymi się na hepatocytach i w ten sposób jest usuwany z krążenia [1]. Najczęstszą przyczyną FH jest mutacja w genie receptora LDL, dotychczas w literaturze opisano ponad 1700 mutacji w tym genie [7]. Z uwagi na jego ekspresję można podzielić hipercholesterolemię rodzinną na pięć klas, gdzie klasa I oznacza całkowity brak ekspresji receptora, a klasa V brak zdolności receptora do transportu LDL. Pozostałe klasy są stanem pośrednim między klasą I a klasą V [8]. W wyniku upośledzonego usuwania cząsteczek LDL z osocza wzrasta ich stężenie w surowicy krwi, co sprzyja odkładaniu się cholesterolu w ścianie naczyń i prowadzi do rozwoju miażdżycy.

Nagromadzenie cholesterolu w tkankach może dawać objawy charakterystyczne dla chorych z hipercholesterolemią rodzinną, takie jak żółtaki płaskie powiek, żółtaki ścięgien Achillesa, żółtaki guzowate, rąbek starczy rogówki, objawy miażdżycy naczyń, jednak oznaki takie praktycznie nie występują u dzieci i młodzieży z postacią heterozygotyczną hipercholesterolemii rodzinnej [9].

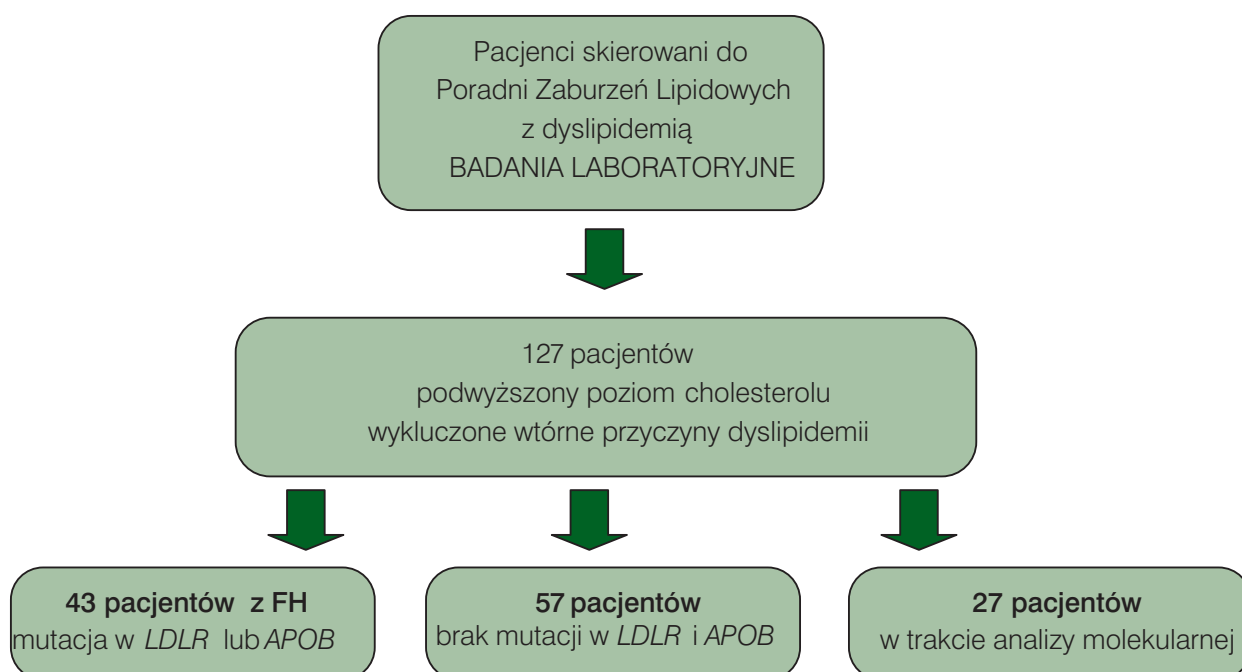
U pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipercholesterolemii lub przedwczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych badania przesiewowe w kierunku FH należy rozpoczynać już po drugim roku życia, kiedy następuje stabilizacja parametrów gospodarki lipidowej [10–12]. W trakcie przeprowadzania badań diagnostycznych należy zawsze wykluczyć wtórne przyczyny podwyższonego poziomu cholesterolu, takie jak: niedoczynność tarczycy, choroby nerek, celiakię lub choroby wątroby, a także przyjmowanie niektórych leków, tj. diuretyków tiazydowych i pętlowych, kortykosteroidów, cyklosporyny, estrogenów, progesteronu, inhibitorów proteazy [13, 14].

Hipercholesterolemię rodzinną należy podejrzewać u dzieci i młodzieży (<20 roku życia), u których poziom cholesterolu frakcji LDL wynosi powyżej 160 mg/dl [2]. Badanie profilu lipidowego

należy powtórzyć po włączeniu diety z niską zawartością cholesterolu. Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej zostały zaproponowane przez trzy niezależne grupy badawcze: The Simon Broom Register Group z Wielkiej Brytanii, MedPed Program ze Stanów Zjednoczonych oraz The Duch Lipid Clinic Network z Holandii. We wszystkich zaproponowanych kryteriach pod uwagę brane jest stężenie cholesterolu całkowitego, natomiast kryteria utworzone przez grupę Simona Brooma oraz przez ekspertów WHO (The Duch Lipid Clinic Network) podkreślają także istotne znaczenie wywiadu, historii rodzinnej, a także badania genetycznego w postawieniu ostatecznego rozpoznania FH [7, 15].

## Cel pracy

Celem pracy była analiza przypadków dzieci i młodzieży z potwierdzoną badaniem molekularnym hipercholesterolemią rodzinną, będących pod opieką Kliniki Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Krajowego Centrum Hipercholesterolemii Rodzinnej, a także ocena uzyskanych wyników badań oraz wstępna ocena efektów wprowadzonego leczenia.



## Pacjenci i metody

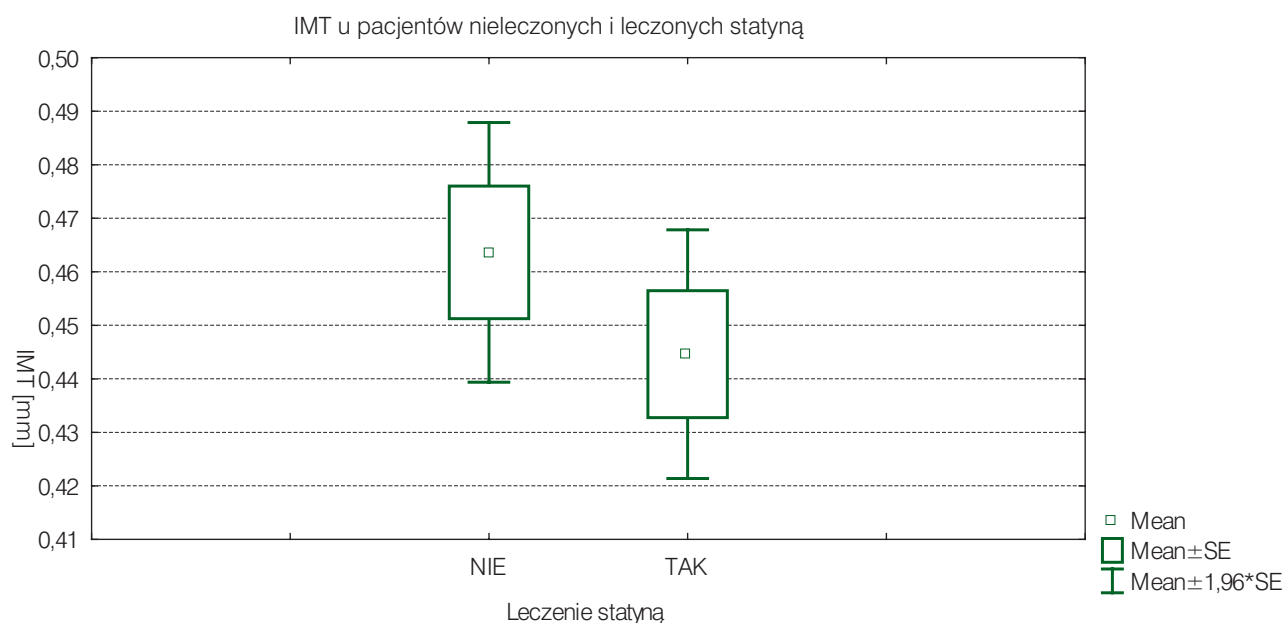
Do badania włączono pacjentów z hipercholesterolemią będących pod opieką Poradni Zaburzeń Lipidowych przy Klinice Pediatrii, Diabetologii i Endokrynologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego. U wszystkich pacjentów zostały wykonane badania biochemiczne: stężenie cholesterolu całkowitego i jego frakcji LDL i HDL oraz trójglicerydów, apolipoproteiny A i B, kreatyniny, enzymów wątrobowych, hormonów tarczycy, glukozy, hemoglobiny glikowanej oraz przeciwciał przeciw transglutaminazie tkankowej. Grupę 127 pacjentów z hipercholesterolemią, po wykluczeniu jej wtórnych przyczyn, poddano badaniu molekularnemu celem poszukiwania mutacji w genie receptora LDL (*LDLR*) oraz genie apolipoproteiny B 100 (*APOB*). Badanie przeprowadzono w Katedrze i Zakładzie Biologii i Genetyki Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego przy użyciu techniki sekwencjonowania bezpośredniego genu LDL receptora i fragmentu egzonu 26 genu apolipoproteiny B100 (*APOB*) oraz z wykorzystaniem techniki MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*).

## Wyniki

U wszystkich pacjentów z podwyższonym poziomem cholesterolu badania diagnostyczne rozpoczęto od wykluczenia wtórnych przyczyn hipercholesterolemii rodzinnej – niedoczynności tarczycy, zaburzeń w gospodarce węglowodanowej, chorób nerek i wątroby oraz celiakii. Dodatni wywiad rodzinny w kierunku hipercholesterolemii lub chorób układu sercowo-naczyniowego stwierdzono u 100% pacjentów. Następnie wykonano badanie molekularne u 127 pacjentów. U 43 badanych dzieci stwierdzono obecność mutacji w genie *LDLR* lub *APOB*, u 27 pacjentów wyniki nadal pozostają w opracowaniu, a u 57 dzieci, u których na podstawie objawów klinicznych, wywiadu rodzinnego i wyników badań laboratoryjnych wysunięto podejrzenie hipercholesterolemii rodzinnej, nie stwierdzono mutacji w badanych genach. W grupie pacjentów z dodatnim wynikiem badania genetycznego w 74% przypadków stwierdzono mutację w genie *LDLR*, a u 26% w genie *APOB*. W momencie zgłoszenia się do Poradni Zaburzeń Lipidowych średni wiek pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną wynosił  $9,56 \pm 4,0$  lata i 41% stanowiły dzieci płci męskiej, a 59% płci żeńskiej. U większości dzieci i młodzieży, skierowanych do Poradni Za-

burzeń Lipidowych, badanie poziomu cholesterolu było wykonywane z powodu dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego lub hipercholesterolemii w rodzinie. U kilku pacjentów podwyższony poziom cholesterolu został stwierdzony przypadkowo w trakcie kontrolnych badań laboratoryjnych z powodu innych przyczyn lub w trakcie programów zdrowotnych prowadzonych wśród dzieci i młodzieży na terenie województwa pomorskiego. Średni poziom cholesterolu całkowitego u pacjentów pediatrycznych z hipercholesterolemią rodzinną w momencie zgłoszenia się do Poradni Zaburzeń Lipidowych wynosił  $281,6 \pm 61,6$  mg/dl, poziom cholesterolu frakcji LDL  $205,24 \pm 70,51$  mg/dl, poziom frakcji HDL cholesterolu  $57,74 \pm 30,32$  mg/dl oraz poziom trójglicerydów  $99,67 \pm 55,02$  mg/dl. U wszystkich pacjentów z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną indeks masy ciała (BMI) oraz wartości ciśnienia tętniczego mieściły się w granicach normy dla wieku i płci. U większości pacjentów z genetycznym potwierdzeniem hipercholesterolemii rodzinnej wykonano badanie ultrasonograficzne oceniające grubość kompleksu intima-media (ang. *intima-media thickness*, IMT) w tętnicach szyjnych. U wszystkich pacjentów z potwierdzoną molekularnie hipercholesterolemią rodzinną uzyskano wynik w górnej granicy normy dla wieku i płci bądź nieco powyżej górnej granicy normy. Średnia wartość kompleksu intima-media tętnicy szyjnej prawej wynosi  $0,453 \pm 0,04$  mm, a tętnicy szyjnej lewej  $0,452 \pm 0,05$  mm. Wśród pacjentów 11 miało wykonywane badanie IMT wyłącznie w trakcie leczenia dietą (grubość warstwy środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej średnio wynosiła  $0,461364 \pm 0,050156$  mm), natomiast 13 pacjentów miało wykonane badanie już w trakcie kilkunastotygodniowego leczenia preparatem statyny (grubość warstwy środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej średnio wynosiła  $0,445769 \pm 0,040494$  mm). Zauważono, że u osób leczonych farmakologicznie wartość IMT była niższa w porównaniu z dziećmi leczonymi wyłącznie dietą, jednak nie uzyskano istotności statystycznej (ryc. 1).

Wszyscy pacjenci z hipercholesterolemią odbyli szczegółowe szkolenie dietetyczne i na stałe pozostają pod opieką dietetyka. Leczenie preparatami statyn w dawce 5 lub 10 mg włączono u 27 pacjentów oraz z powodu przeciwwskazań do włączenia statyny u 2 pacjentów zastosowano leczenie ezetimibem w dawce 10 mg. Średni wiek pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną, którym włączono



**Ryc. 1.** IMT u pacjentów nieleczonych i leczonych statyną

**Fig. 1.** IMT in patients treated and not treated with statin

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna i biochemiczna 43 pacjentów z FH przy rozpoznaniu choroby (TC – cholesterol całkowity, *total cholesterol*, LDL-C – cholesterol frakcji LDL, HDL-C – cholesterol frakcji HDL, TG – Trójglicerydy, K – płeć żeńska, M – płeć męska, BMI – indeks masy ciała, *body mass index*, RR – ciśnienie tętnicze krwi)

**Table I.** Clinical and biochemical characteristics of 43 patients with FH at diagnosis. TC –total cholesterol, LDL-C – LDL fraction, HDL-C – HDL fraction, TG – triglycerides, K – female, M – male, BMI – body mass index, RR – blood pressure)

Wiek rozpoznania FH [lata]	9,56 ± 4,0
Płeć K:M	59% : 41%
Dodatni wywiad rodzinny	100%
BMI (10-90 percentyl)	100%
RR (10-90 percentyl)	100%
TC [mg/dl]	281,6 ± 61,6
LDL-C [mg/dl]	205,24 ± 70,51
HDL-C [mg/dl]	57,74 ± 30,32
TG [mg/dl]	99,67 ± 55,02

leczenie preparatem statyny, wynosił  $12,26 \pm 4,17$  lat. Dzieci w wieku poniżej 10 roku życia z rozpoznaną FH były w większości leczone wyłącznie dietą i aktywnością fizyczną oraz substytucją kwasów omega 3. Poziom cholesterolu całkowitego w badaniu kontrolnym po 4–6 tygodniach od włączenia leczenia statyną lub ezetimibem obniżył się średnio o 27 % i wyniósł  $203,7 \pm 38,1$  mg/dl, a cholesterol frakcji LDL o 29% i wyniósł  $128,9 \pm 43,4$  mg/dl. U wszystkich pacjentów monitorowano także poziomy enzymów wątrobowych i kinazy kreatynino-

wej celem monitorowania leczenia. W ponadroczej obserwacji leczonych statynami pacjentów poniżej 18 roku życia nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych.

## Omówienie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Rozwijają się one na podłożu miażdżycy, która przez wiele lat może być bezobjawowa. W grupie

przedstawionych pacjentów nie stwierdzono żadnych objawów podwyższonego poziomu cholesterolu w badaniu fizykalnym, co przemawia za bezobjawowym przebiegiem heterozygotycznej postaci choroby w dzieciństwie. Za podstawowy czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego uznaje się podwyższony poziom cholesterolu LDL. Jedną z przyczyn podwyższonego poziomu cholesterolu może być rodzinna hipercholesterolemia, jednak należy pamiętać o wcześniejszym wykluczeniu wtórnych przyczyn dyslipidemii, m.in. cukrzyca, przewlekłych chorób nerek i wątroby, celiakii oraz niedoczynności tarczycy [1]. W badanej grupie pacjentów, wyselekcjonowanej do wykonania badania molekularnego, w pierwszym etapie wykluczono wtórne przyczyny zaburzeń lipidowych, a grupę pacjentów z potwierdzoną badaniem molekularnym FH charakteryzowały prawidłowe wartości BMI i ciśnienia tętniczego. Jedną z najczęstszych pierwotnych, uwarunkowanych genetycznie dyslipidemii jest hipercholesterolemia rodzinna, która może być wynikiem mutacji w genie *LDLR*, *APOB* lub *PCSK9*. W badanej grupie dzieci, u których stwierdzono molekularne podłoże FH, w 74% przypadków zgodnie z doniesieniami piśmiennictwa były to mutacje w genie *LDLR* [2]. W grupie dzieci, u których występowała hipercholesterolemia pierwotna, a nie stwierdzono mutacji w badanych genach, zaplanowano poszerzenie diagnostyki w genie *PCSK9* w najbliższej przyszłości. Pacjenci ci pozostają pod opieką Poradni Zaburzeń Lipidowych. Z uwagi na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych bardzo ważne jest szybkie wdrożenie terapii hipolipemizującej u osób z FH. U dzieci i młodzieży, u których występuje dziedzicznie uwarunkowana hipercholesterolemia, leczenie dietetyczne jest niewystarczające i w tej grupie pacjentów powinno się rozważyć leczenie farmakologiczne. Do leków obniżających stężenie lipidów w surowicy krwi należą: żywice wiążące kwasy żółciowe, statyny, niacyna, fibraty oraz inhibitory wchłaniania cholesterolu. Statyny stały się lekiem pierwszego rzutu preferowanym u dzieci i młodzieży z zaburzeniami lipidowymi [1]. FDA (*Food and Drug Administration*) dopuściło do ich stosowania u dzieci w hipercholesterolemii rodzinnej. Statyny są jedną z lepiej przebadanych grup leków hipolipemizujących u dorosłych. Jednakże badania u pacjentów pediatrycznych są krótkoterminowe i na tej podstawie nie można przewidzieć odległych konsekwencji ich stosowania [16, 17]. W obserwowanej grupie dzieci i młodzieży nie stwierdzono działań niepo-

żądanych w leczeniu statynami. Początkowa dawka wynosiła 5 lub 10 mg i była skuteczna u większości pacjentów. Dotychczasowe doniesienia wskazują, iż leki te obniżają stężenie cholesterolu LDL nawet o 30–50%, co potwierdzają uzyskane wyniki z prawie 30% redukcją stężenia LDL już po 4–6 tygodniach leczenia w badanej grupie dzieci [16]. Obecna wiedza wskazuje także, iż zastosowana najniższa dawka leku powinna być skuteczną dawką, w przeciwieństwie do pacjentów dorosłych, u których stosuje się leczenie agresywne wysokimi dawkami statyn. Wynika to z różnicy rozwoju miażdżycy u dzieci i dorosłych. U dzieci najczęściej mamy do czynienia z odwracalnym stadium rozwoju miażdżycy, zapobieganiem rozwojowi i dojrzewaniu blaszki miażdżycowej [8, 13], co mogą potwierdzać uzyskane wyniki pomiarów IMT u pacjentów przed leczeniem i w trakcie kilkunastotygodniowego leczenia preparatem statyny. FDA zaleca, aby terapię statyną wdrożyć powyżej 10 roku życia – u dziewcząt, u których wystąpiła już pierwsza miesiączka, oraz u dorastających chłopców (dojrzewanie ocenione w skali Tannera >2). Terapia ta ma być uzupełnieniem leczenia dietetycznego i modyfikacji stylu życia. Leczenie to proponuje się pacjentom, u których stężenie cholesterolu frakcji LDL wynosi powyżej 190 mg/dl albo utrzymuje się powyżej 160 mg/dl mimo prawidłowego postępowania niefarmakologicznego, z wywiadem rodzinnym przedwczesnego występowania choroby wieńcowej, lub stwierdza się u pacjenta dwa lub więcej czynników chorób układu sercowo-naczyniowego [18]. National Lipid Association Expert Panel w zaproponowanym algorytmie postępowania u dzieci i młodzieży wskazuje na konieczność oceny ryzyka sercowo-naczyniowego oraz zastosowanie profilaktyki pierwotnej. Włączenie statyn odbywa się dopiero po modyfikacji stylu życia i nawyków żywieniowych. Leczenie farmakologiczne powinno być włączone po ukończeniu 8 roku życia u pacjentów z heterozygotyczną postacią hipercholesterolemii rodzinnej [19]. Celem terapii jest obniżenie cholesterolu o powyżej 50% oraz redukcja poziomu cholesterolu LDL poniżej 130 mg/dl. Konieczne jest stałe monitorowanie pacjentów celem dobrania odpowiedniej dawki terapeutycznej leku oraz kontroli ewentualnych działań niepożądanych leczenia. Ważnym elementem w terapii chorych z hipercholesterolemią rodzinną jest regularne badanie parametrów biochemicznych. Powinno się kontrolować lipidogram, aby stwierdzić skuteczność terapii farmakologicznej oraz ewentualnie zmodyfi-

kować dawkę leku. U dzieci przyjmujących statyny powinno się oznaczać co 3–4 miesiące enzymy wątrobowe oraz kinazę kreatyniny celem oceny ryzyka wystąpienia działań niepożądanych – toksycznego uszkodzenia wątroby i mięśni. Każdy pacjent powinien być poinformowany o ewentualnych działaniach niepożądanych leku, aby zareagować możliwie szybko w chwili wystąpienia pierwszych objawów. Innym lekiem dopuszczonym do leczenia hipercholesterolemii rodzinnej u dzieci jest inhibitor wchłaniania cholesterolu (ezetimib), który blokuje wchłanianie cholesterolu na poziomie rąbka szczoteczkowego w jelicie cienkim. Ma zastosowanie w przypadku, gdy monoterapia statynami nie przynosi zadowalających rezultatów [8, 19]. U pacjentów pediatrycznych istotne jest także ocenianie wzrostu, przyrostu masy ciała oraz postępu dojrzewania płciowego w trakcie farmakoterapii [9, 19]. Ważnym narzędziem diagnostycznym jest pomiar kompleksu intima-media naczyń tętniczych szyjnych, który w nieinwazyjny sposób pozwala ocenić zaawansowanie zmian miażdżycowych w naczyniach, a następnie monitorować ich ustępowanie pod wpływem leczenia, co jest już zauważalne po 6 miesiącach od wdrożenia terapii statynami [20–22]. W badanej grupie dzieci wykonano badanie IMT i stwierdzono, że pacjenci po włączeniu leczenia charakteryzowali się niższą wartością IMT. Badania IMT są nieinwazyjne i powtarzalne i będą wykonywane raz w roku w grupie pacjentów z roz-

poznaną FH celem dalszego monitorowania stanu ściany naczyń i efektów stosowanego leczenia.

## Podsumowanie

Zaburzenia lipidowe powinny być rozpoznawane i leczone jak najwcześniej. Wdrożenie odpowiednich badań kaskadowych w rodzinach pacjentów obciążonych hipercholesterolemią rodzinną pozwala na wcześniejsze postawienie diagnozy i podjęcie terapii, która w przyszłości zmniejszy ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego w młodym wieku. Oprócz diety oraz modyfikacji stylu życia dzieci i młodzieży z FH należy rozważyć leczenie farmakologiczne. Obecnie najbardziej skutecznym i bezpiecznym leczeniem wydaje się terapia statynami. Niestety z uwagi na krótkotrwałe badania w populacji pediatrycznej wciąż trudno jest przewidzieć ewentualne odległe działania niepożądane tych leków. Dlatego bardzo ważnym elementem w opiece specjalistycznej pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną jest częste monitorowanie parametrów biochemicznych oraz wykonywanie pomiarów IMT. Postępowanie takie ma na celu zwolnienie postępu rozwoju miażdżycy, a tym samym zmniejszenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Konieczna jest dalsza obserwacja i monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej terapii u dzieci i młodzieży.

## PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Wierzbicki A.S., Humphries S.E., Minhas R. et al.: Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ*, 2008;337, a1095.
- [2] Civeira F.: International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 2004 Mar;173(1), 55-68.
- [3] Familial Hypercholesterolemia. A Report of a WHO consultation. WHO. Geneva, Switzerland, 1998.
- [4] Innerarity T.L., Weisgraber K.H., Arnold K.S. et al.: Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987;84, 6919-6923.
- [5] Abifadel M., Varret M., Rab J.P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.*, 2003;34, 154-156.
- [6] Abifadel M., Rabes J.P., Devillers M. et al.: Mutations and Polymorphisms in the Proprotein Convertase Subtilin Kexin 9 (PCSK9) Gene in Cholesterol Metabolism and Disease. *Human Mutation*, 2009;30, 520-529.
- [7] Austin M.A., Hutter C.M., Zimmern R.L. et al.: Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review. *Am. J. Epidemiol.*, 2008;160, 407-420.
- [8] Kwiterovich P.O.: Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008;93(11), 4200-4209.
- [9] Kubalska J.: Hipercholesterolemia genetycznie uwarunkowana u dzieci, *Pediatrica Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywność dziecka*, 1999;1 2/3, 129-132.
- [10] Goldberg A.C., Hopkins P.N., Toth P.P. et al.: Familial Hypercholesterolemia: Screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients. Clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 2011;5, 133-140.

- [11] Daniels S.R., Greer F.R. and the Committee on Nutrition: Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics*, 2008;122, 198-208.
- [12] National Cholesterol Education Program: Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics*, 1992;89, 525-584.
- [13] Reiner Ž., Catapano A.L., De Backer G. et al.: ESC/EAS guidelines for management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.*, 2011;32, 1769-1818.
- [14] Ito M.K., McGowan M.P., Moriarty P.M.: Management of familial hyperlipidemias in adult patients. Recommendations from National Lipid Association Expert Panel of Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.*, 2011;5, 38-45.
- [15] Chmara M.: Mutacje genów LDLR i APOB w hipercholesterolemii rodzinnej, rozprawka doktorska, Gdańsk 2005.
- [16] Lamaida N., Capuano E, Pinto L. et al.: The safety of statins in children. *Acta Paediatr.*, 2013 Apr 30. doi: 10.1111/apa.12280.
- [17] Vuorio A., Kuoppala J., Kovanen P.T. et al.: Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2010 Jul 7, (7).
- [18] Belay B., Belamarich P, Revzon C.: Stosowanie statyn w pediatrii: podstawy wiedzy, ograniczenia i dalsze kierunki. *Pediatrics po Dyplomie*, Grudzień 2008;12, nr 6, 19-31.
- [19] Daniels S.R. et al.: Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemias: Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology*, 2011;5, S30-S37.
- [20] Adamczak-Ratajczak A., Mądry E., Krawczyk M. et al.: Kompleks intima-media – znaczenie diagnostyczne. *Family Medicine & Primary Care Review*, 2010;12, 3, 877-878.
- [21] Wiegman A., Hutten B., Groot E. et al.: Efficacy and safety of statin therapy in children with Familial Hypercholesterolemia. A randomized Controlled Trial. *Pediatric Cardiology*, 2010;vol 5, No. 11, 1121-1126.
- [22] Świątek H.: Ocena wpływu leczenia statynami na grubość kompleksu błona środkowa – śródbłonek u osób z hipercholesterolemią oraz prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Rozprawka doktorska, Gdańsk 2007.