

Katarzyna Grabańska,
Marta Walczak-Gałęzewska,
Paweł Bogdański,
Danuta Pupek-Musialik

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Genetyczne zaburzenia przemiany lipidów — opis przypadku

Genetic disorders of lipid metabolism — case report

STRESZCZENIE

Zaburzenia gospodarki lipidowej to jeden z kluczowych elementów złożonej patogenezy miażdżycy oraz jej klinicznych konsekwencji, takich jak choroba niedokrwienna serca czy udar mózgu. Niezmiennie stanowią one główną przyczynę zgonów wśród dorosłej populacji w wielu krajach. Obecnie wyodrębnia się dwie grupy hiperlipidemii — pierwotne i wtórne. Najczęściej występują hiperlipidemie wtórne, spowodowane stylem życia oraz towarzyszącymi chorobami wątroby, nerek, zaburzeniami endokrynologicznymi czy też przyjmowaniem leków. Nie można jednak zapominać o przyczynach pierwotnych zaburzeń gospodarki lipidowej, które są dziedziczne genetycznie. Celem pracy jest zwrócenie uwagi na dziedziczne występowanie hiperlipidemii. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, tom 2, nr 1, 74–84)

słowa kluczowe: hiperlipidemia, ostre zapalenie trzustki, plazmafereza

ABSTRACT

Lipid disorders are one of the key elements of the complex pathogenesis of atherosclerosis and its clinical consequences, such as coronary heart disease and stroke. Invariably, they are a leading cause of death in adult populations of many countries. At the moment are two groups of hyperlipidemia, primary and secondary. The most frequent secondary hyperlipidemia, due to lifestyle and associated liver disease, kidney disease, endocrine disorders or drugs. We can not forget the reasons for the primary lipid disorders that are herited genetically. The aim of the study is to draw attention to the hereditary occurrence of hyperlipidemia. (*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2011, vol. 2, no 1, 74–84)

key words: hyperlipidemia, acute pancreatitis, plasmapheresis

Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Bogdański
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia
Tętniczego Uniwersytetu Medycznego
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
tel.: (61) 854 93 78, faks: (61) 847 85 29
e-mail: pawelbogdanski@wp.pl

Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

Zaburzenia gospodarki lipidowej to jeden z
kluczowych elementów złożonej patogenezy

miażdżycy oraz jej klinicznych konsekwencji,
takich jak choroba niedokrwienna serca czy
udar mózgu [1, 2]. Niezmiennie stanowią one

główną przyczynę zgonów wśród dorosłej populacji w wielu krajach. Postęp wiedzy na temat metabolizmu lipidów na poziomie komórkowym oraz molekularnym otwiera wciąż możliwości rozwoju nowych środków terapeutycznych, podczas gdy wyniki najnowszych badań klinicznych zwiększają skuteczność i bezpieczeństwo istniejących sposobów leczenia, obniżających stężenie lipidów, stosowanych zarówno w ramach prewencji pierwotnej, jak i wtórnej chorób układu sercowo-naczyniowego.

Wśród licznych przyczyn zaburzeń gospodarki lipidowej szczególne miejsce zajmują te o uwarunkowaniu genetycznym. W wielu schorzeniach udało się zidentyfikować umiejscowienie defektu, lecz w niektórych spośród najczęściej występujących zaburzeń lokalizacja zmian wciąż pozostaje nieznana. Celem prezentowanego opisu przypadku jest zwrócenie uwagi na dziedziczne występowanie hiperlipidemii.

OPIS PRZYPADKU

Pacjenta w wieku 33 lat przyjęto do Kliniki Chorób Wewnętrznych Zaburzeń Metabolicznych i Nadcisnienia Tętniczego w Poznaniu w celu diagnostyki hiperlipidemii. Rok wcześniej, w odstępie 4 miesięcy, chory był dwukrotnie hospitalizowany z powodu ostrego zapalenia trzustki. Dostępna dokumentacja medyczna dostarczyła następujących danych:

— karta informacyjna z hospitalizacji — czerwiec 2010 rok — zażółcenie skóry i twardówek, powiększenie wątroby:

- w badaniach laboratoryjnych odnotowano wysoką aktywność transaminazy asparaginianowej — 345 j.m./l, transaminazy alaninowej — 218 j.m./l, fosfatazy zasadowej — 459 j.m./l, gammaglutamylotranspeptydazy — 3401 j.m./l, amylazy surowicy krwi — 182 j.m./l, wysokie stężenie bilirubiny — 152,3 μ mol/l, białka C-reaktywnego — 169 mg/l, obniżoną wartość białka całkowitego — 41,9 g/l;

- w zakresie gospodarki lipidowej zaobserwowano wysokie wartości cholesterolu całkowitego — 618 mg/dl, triglicerydów — 933 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL — 523,5 mg/dl oraz obniżoną wartość cholesterolu frakcji HDL — 9,8 mg/dl;
 - wykluczono tło wirusologiczne (antygen HBs oraz przeciwciała przeciwko antygenowi HCV — ujemne);
 - w wykonanych badaniach obrazowych (USG jamy brzusznej) wykazano następujące zmiany: wątroba — powiększona, hiperechogeniczna, niejednorodna, „gruboziarnista”, bez zmian ogniskowych; pęcherzyk żółciowy — pogrubienie ściany ze śladem płynu, trzustka — niejednorodna, w rzucie głowy zmiana o charakterze guza lub zmiany zapalnej;
 - weryfikacja w badaniu tomografii komputerowej jamy brzusznej potwierdziła obrzękowe zapalenie trzustki oraz zwrodnienie tłuszczowe wątroby;
 - w badaniu gastroscopowym stwierdzono refluks żółciowy żołądkowo-przełykowy, żółciowe zapalenie błony śluzowej żołądka oraz przewlekłe zapalenie błony śluzowej dwunastnicy;
- karta informacyjna z hospitalizacji — październik 2010 rok — zażółcenie twardówek:
- w badaniach laboratoryjnych wykazano wysoką aktywność transaminazy asparaginianowej — 468 j.m./l, transaminazy alaninowej — 295 j.m./l, fosfatazy zasadowej — 148 j.m./l, gammaglutamylotranspeptydazy — 2860 j.m./l, wysokie stężenie bilirubiny — 65,3 μ mol/l, białka C-reaktywnego — 813 mg/l;
 - w zakresie gospodarki lipidowej utrzymywały się wysokie wartości cholesterolu całkowitego — 840 mg/dl, triglicerydów — 2470 mg/dl, cholesterolu frakcji LDL — 434,5 mg/dl oraz obniżona wartość cholesterolu frakcji HDL — 19,1 mg/dl;

Tabela 1

Wyniki badań laboratoryjnych w momencie przyjęcia pacjenta

Oznaczenie	Wartość	Norma
Bilirubina całkowita [$\mu\text{mol/l}$]	62,0	0–17
Cholesterol całkowity [mmol/l]	28,78	3,60–5,20
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	17,67	0,00–3,60
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	2,09	0,90–1,90
Triglicerydy [mmol/l]	104,32	0,30–1,70
AspAT [j./l]	554	13–35
AIAT [j./l]	160	10–45
GGT [j./l]	6672	5–55
LDH [j./l]	282	100–248

AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; GGT (*gamma-glutamyltransferase*) — gamma-glutamylotransferaza; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dyhydrogenaza mleczanowa

- w badaniu USG jamy brzusznej wykazano powiększenie i stłuszczenie wątroby oraz powiększenie i zmianę hipoechogenną w rzucie głowy trzustki.

Po przeprowadzeniu wywiadu rodzinnego (ojciec i brat) okazało się, że zaburzenia gospodarki lipidowej występują od wielu lat, a w ostatnim czasie w wykonanych badaniach laboratoryjnych u kilkuletniej córki również stwierdzono dyslipidemię. Ponadto babcia oraz matka przebyły ostre zapalenie trzustki.

Chory stosuje się do zaleceń lekarza (zakaz spożywania alkoholu, dieta lekkostrawna i niskotłuszczowa). Regularnie przyjmuje następujące leki w dawkach: ornityna 300 mg/d., pankreatyna 30 000 j./d. (1 kapsułka 3 razy dziennie do głównego posiłku), fenofibrat 215 mg/d., propranolol 20 mg/d., pantoprazol 20 mg/d.

W chwili przyjęcia w badaniu przedmiotowym stwierdzono: wzrost 182 cm, masa ciała 82,5 kg, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) 25 kg/m², tętno 90/min, ciśnienie tętnicze 120/90 mm Hg, nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy symetryczny, brzuch miękki, niebolesny, wątroba wystaje na 4 cm spod prawego łuku żebrowego, za-

zółcenie twardówek. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 1.

Z chorym omówiono szczegółowo stosowanie dotychczasowych zaleceń (bezwzględny zakaz spożywania alkoholu, przyjmowanie leków wg wcześniejszych zaleceń) oraz dalsze możliwości diagnostyki i terapii. Wdrożono płynoterapię i dietę „zerową”. Ze względu na 60-krotne przekroczenie górnej wartości normy triglicerydów, ponad 100-krotne przekroczenie górnej wartości normy gamma-glutamylotransferazy (GGT, *gamma-glutamylotransferase*), dwa epizody przebytego ostrego zapalenia trzustki stanowiące istotne zagrożenie dla wystąpienia kolejnego epizodu, w pierwszej dobie hospitalizacji zdecydowano o wykonaniu plazmaferezy surowicy krwi w trybie pilnym, przed dalszym postępowaniem diagnostycznym. Pacjenta przekazano do pracowni hemodializ. Po powrocie do kliniki chory zgłosił poprawę samopoczucia. Wyniki badań kontrolnych przedstawiono w tabeli 2.

Ze względu na brak poprawy, mimo stosowania leczenia objawowego, zdecydowano o przeprowadzeniu kolejnego kursu plazmaferezy (II) w dniu następnym (tab. 3).

Tabela 2

Wyniki badań laboratoryjnych przed I plazmaferezą i po jej wykonaniu

Oznaczenie	Wartość w momencie przyjęcia	Wartość po I plazmaferezie	Norma
Bilirubina całkowita [$\mu\text{mol/l}$]	62,0		0–17
Cholesterol całkowity [mmol/l]	28,78	14,90	3,60–5,20
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	17,67	16,87	0,00–3,60
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	2,09	1,19	0,90–1,90
Triglicerydy [mmol/l]	104,32	40,80	0,30–1,70
AspAT [j./l]	554	475	13–35
AIAT [j./l]	160	149	10–45
GGT [j./l]	6672	5179	5–55
LDH [j./l]	282		100–248
INR		1,37	0,8–1,2

AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; GGT (*gamma-glutamyltransferase*) — gamma-glutamylotransferaza; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dyhydrogenaza mleczanowa; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy znormalizowany współczynnik

Tabela 3

Wyniki badań laboratoryjnych przed przyjęciem, po I plazmaferezie oraz po II plazmaferezie

Oznaczenie	Wartość w momencie przyjęcia	Wartość po I plazmaferezie	Wartość po II plazmaferezie	Norma
Bilirubina całkowita [$\mu\text{mol/l}$]	62,0		53	0–17
Cholesterol całkowity [mmol/l]	28,78	14,90	18,30	3,60–5,20
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	17,67	16,87		0,00–3,60
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	2,09	1,19	0,92	0,90–1,90
Triglicerydy [mmol/l]	104,32	40,80	9,59	0,30–1,70
AspAT [j./l]	554	475	331	13–35
AIAT [j./l]	160	149	119	10–45
GGT [j./l]	6672	5179	3793	5–55
LDH [j./l]	282			100–248
INR		1,37		0,8–1,2

AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; GGT (*gamma-glutamyltransferase*) — gamma-glutamylotransferaza; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dyhydrogenaza mleczanowa; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy znormalizowany współczynnik

Podczas hospitalizacji w klinice wykonano wiele badań dodatkowych. Ponownie wykonano tło wirusologiczne (antygen HBS,

przeciwciała przeciwko antygenowi HCV — ujemne). Tyreotropina oraz hormony tarczycy były w normie. Markery zapale-

Tabela 4

Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu, po I plazmaferezie, po II plazmaferezie oraz po III plazmaferezie

Oznaczenie	Wartość w momencie przyjęcia	Wartość po I plazmaferezie	Wartość po II plazmaferezie	Wartość po III plazmaferezie	Norma
Bilirubina całkowita [$\mu\text{mol/l}$]	62,0		53		0–17
Cholesterol całkowity [mmol/l]	28,78	14,90	18,30		3,60–5,20
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	17,67	16,87		9,17	0,00–3,60
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	2,09	1,19	0,92	0,46	0,90–1,90
Triglicerydy [mmol/l]	104,32	40,80	9,59	5,71	0,30–1,70
AspAT [j./l]	554	475	331	254	13–35
AlAT [j./l]	160	149	119	163	10–45
GGT [j./l]	6672	5179	3793	2198	5–55
LDH [j./l]	282				100–248
INR		1,37			0,8–1,2

AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; AlAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; GGT (*gamma-glutamyltransferase*) — gammaglutamylotransferaza; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dyhydrogenaza mleczanowa; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy znormalizowany współczynnik

nia — leukocyty, białko C-reaktywne, OB w normie. Z odchyień w badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższoną wartość markera CA 19,9–324,8 j./ml (norma < 37 j./ml), przy prawidłowym stężeniu pozostałych markerów (CEA, CA 125, CA 15.3, PSA). W badaniu obrazowym tomografii jamy brzusznej z podaniem środka cieniującego wykazano powiększenie wątroby o znacznie obniżonej gęstości, z obszarem o średnicy 14 mm w okolicy więzadła obłego, który może odpowiadać torbieli, oraz powiększenie w całości jednorodnej trzustki. Zmian ogniskowych, powiększonych węzłów chłonnych ani patologicznych ilości płynu w jamie brzusznej, które mogłyby sugerować proces rozrostowy, nie stwierdzono. Z uwagi na obraz tomografii jamy brzusznej pacjenta poddano konsultacji gastroenterologicznej. Zalecono modyfikację dotychczasowej farmakoterapii — włączono do leczenia fosfolipidy, zwiększono dawkę inhibitora pompy protonowej. Zalecono kontrolę transaminaz, markera CA19.9 oraz gospodarki lipi-

dowej za 3 miesiące. Przeprowadzono pełną edukację dietetyczną.

Z uwagi na utrzymujące się podwyższone wartości parametrów lipidowych zdecydowano o wykonaniu kolejnej plazmaferezy (III) (tab. 4).

Pacjent bez dolegliwości, z dobrym samopoczuciem, z poprawą w zakresie odchyień w badaniu przedmiotowym (cofnięcie zażółcenia twardówek) oraz w badaniach laboratoryjnych, został w 12. dobie zwolniony do domu (tab. 5).

Zalecenia przy wypisie:

- kontrola w przyklinicznej poradni zaburzeń metabolicznych za 6 tygodni;
- okresowa kontrola w poradni gastroenterologicznej;
- kontrola AspAT, AlAT, GGT, ALP, CA19.9, gospodarki lipidowej za 3 miesiące;
- bezwzględny zakaz spożywania alkoholu;
- dieta z ograniczeniem tłuszczów zwierzęcych;
- zalecane wykonanie oznaczeń gospodarki lipidowej u członków rodziny;

Tabela 5

Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu, po I, II, III plazmaferezie oraz przy wypisie

Oznaczenie	Wartość w momencie przyjęcia	Wartość po I plazmaferezie	Wartość po II plazmaferezie	Wartość po III plazmaferezie	Wartość w momencie wypisu	Norma
Bilirubina całkowita [$\mu\text{mol/l}$]	62,0		53		43	0–17
Cholesterol całkowity [mmol/l]	28,78	14,90	18,30		13,37	3,60–5,20
Cholesterol frakcji LDL [mmol/l]	17,67	16,87		9,17	10,72	0,00–3,60
Cholesterol frakcji HDL [mmol/l]	2,09	1,19	0,92	0,46	1,06	0,90–1,90
Triglicerydy [mmol/l]	104,32	40,80	9,59	5,71	3,41	0,30–1,70
AspAT [j./l]	554	475	331	254	170	13–35
AIAT [j./l]	160	149	119	163	212	10–45
GGT [j./l]	6672	5179	3793	2198	1808	5–55
LDH [j./l]	282					100–248
INR		1,37				0,8–1,2

AspAT (*aspartate aminotransferase*) — aminotransferaza asparaginianowa; AIAT (*alanine aminotransferase*) — aminotransferaza alaninowa; GGT (*gamma-glutamyltransferase*) — gamma-glutamylotransferaza; LDH (*lactate dehydrogenase*) — dyhydrogenaza mleczanowa; INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy znormalizowany współczynnik

Tabela 6

Klasyfikacja zaburzeń lipidowych według Fridricksona

Typ	Zmiany	Fenotyp
I	Chylomikrony \uparrow	TG $\uparrow\uparrow\uparrow$
IIa	LDL \uparrow	Cholesterol \uparrow
IIb	LDL \uparrow VLDL \uparrow	Cholesterol \uparrow Triglicerydy \uparrow
III	IDL \uparrow	Cholesterol \uparrow Triglicerydy \uparrow
IV	VLDL \uparrow	Triglicerydy \uparrow
V	Chylomikrony VLDL \uparrow	Triglicerydy $\uparrow\uparrow\uparrow$ Cholesterol \uparrow

TG (*triglycerides*) — triglicerydy; LDL (*low density lipoproteins*) — lipoproteiny o niskiej gęstości; VLDL (*very low density lipoprotein*) — lipoproteiny bardzo małej gęstości; IDL (*intermediate density lipoproteins*) — lipoproteiny o pośredniej gęstości

- wykonanie badań genetycznych w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii w celu ostatecznego potwierdzenia choroby;
- leki: omeprazol 20 mg/d., ornityna 450 mg/d., pankreatyna 30 000 j./d. (3 razy dziennie 1 kapsułka do głównego posiłku), fenofibrat 215 mg/d., kwasy omega-3 (3 razy dziennie), propranolol 20 mg/d.

DYSKUSJA

Podział zaburzeń gospodarki lipidowej w 1967 roku opisał Fridrickson na podstawie lipidogramu. Klasyfikację tę przedstawiono w tabeli 6 [3, 4].

Liczne badania, w tym również genetyczne, pozwoliły wyjaśnić dokładne podłoże molekularne tych zaburzeń. W chwili obec-

Tabela 7

Przyczyny wtórne hiperlipidemii [5]

Zaburzenia endokrynologiczne	Cukrzyca typu 2, niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki, zespół Cushinga
Choroby wątroby	Przewlekłe zapalenie wątroby, pierwotna żółciowa marskość wątroby, żółtaczka mechaniczna
Choroby nerek	Zespół nerczycowy, przewlekła niewydolność nerek
Leki	Glikokortykosteroidy, steroidy anaboliczne, leki moczopędne, witamina A, leki blokujące receptory β , leki przeciwdrgawkowe, doustne leki antykoncepcyjne
Choroby spichrzeniowe	Choroba Gauschera, choroba van Gierke
Inne przyczyny	Ostra przerywana porfiria, toczeń układowy, jądłowstręt psychiczny, otyłość, zwłaszcza trzewna, stan przewlekłego stresu

Tabela 8

Podział prostych jednogenowych zaburzeń lipidowych [3]

Hipercholesterolemia rodzinna	
Dziedziczona w sposób autosomalny dominujący:	
— mutacja w genie LDLR	1:500
— mutacja w genie apoB100 (APOB)	1:1000
— mutacja w genie PCSK9	< 1:2500
Dziedziczona w sposób autosomalny recesywny:	
— mutacja w genie ARH	Bardzo rzadka
— mutacja w genach ABCG5 lub ABCG8	Bardzo rzadka
— mutacja w genie CYP7A1	Bardzo rzadka
Hipertriglicerydemia rodzinna:	
— mutacja w genie LPL	Bardzo rzadka
— mutacja w genie APOC2	Bardzo rzadka
Hiperlipidemia rodzinna mieszana:	
— mutacja w genie USF1	1:100
Hipercholesterolemia typ III:	
— mutacja w genie APOE	1:500
Zaburzenia stężenia i struktury HDL:	
— mutacja w genie APOA1	Bardzo rzadka
— mutacja w genie ABCA1 (choroba tangerska)	Bardzo rzadka
— mutacja w genie LCAT	Bardzo rzadka

nej wyodrębnia się dwie grupy hiperlipidemii — pierwotne i wtórne [5]. Najczęściej występują hiperlipidemie wtórne, spowodowane stylem życia oraz towarzyszącymi chorobami wątroby, nerek, zaburzeniami endokrynologicznymi czy też lekami. Dane przedstawiono w tabeli 7 [5].

Nie można jednak zapominać o przyczynach pierwotnych zaburzeń gospodarki lipidowej, które są dziedziczone genetycznie. Można podzielić je na proste jednogenowe i wielogenowe. Podział prostych jednogenowych zaburzeń lipidowych przedstawiono w tabeli 8 [3].

Obecnie jest znane 6 jednogenowych chorób, które prowadzą do zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji LDL. Są one dziedziczone w sposób autosomalny dominujący albo w sposób autosomalny recesywny.

Najczęstszą postacią hipercholesterolemii jest hipercholesterolemia rodzinna dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Dochodzi w niej do mutacji genu receptora LDL (LDLR), genu apolipoproteiny B-100 lub genu PCSK9 [6, 7].

Gen receptora LDL jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 19 (19p13.2) [7]. Wyróżnia się dwie postaci hipercholesterolemii rodzinnej — heterozygotyczną i homozygotyczną. Postać heterozygotyczna ma uszkodzoną jedną kopię genu LDLR i występuje z częstością 1 na 500 osób. Charakteryzuje się ona 2-krotnym przekroczeniem normy cholesterolu frakcji LDL. U większości pacjentów występują żółtaki w ścięgnach, szczególnie w ścięgnie Achillesa oraz ścięgnach prostowników ręki. Z czasem dochodzi do przedwczesnego rozwoju choroby niedokrwiennej serca, która występuje u mężczyzn w wieku 30–40 lat, a u kobiet 10 lat później [8]. Postać homozygotyczna ma uszkodzone dwie kopie genu i występuje z częstością 1 na 1 000 000 osób. Dochodzi tutaj do 4-krotnego zwiększenia stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz wczesnego występowania miażdżycy. Osoby te z reguły umierają z powodu choroby wieńcowej w drugiej dekadzie życia. Jedynym obecnie dostępnym sposobem leczenia tych chorych jest LDL-afereza [3, 8].

Rzadszą postacią hipercholesterolemii rodzinnej jest mutacja punktowa w genie apolipoproteiny B-100, znajdującej się na krótkim ramieniu chromosomu 2, prowadzącej do zmiany aminokwasu — argininy na glutaminę w pozycji 3500 w cząsteczce apolipoproteiny B. Ta postać hipercholesterolemii nie różni się znacząco od postaci heterozygotycznej rodzinnej hipercholesterolemii, można ją rozpoznać na podstawie

technik molekularnych [8]. Jeszcze rzadszą postacią hipercholesterolemii jest mutacja w genie PCSK9 występująca z częstością 1 na 2500 osób [3].

Rzeczywistość genetyki w ostatnich czasach pozwoliła na wyodrębnienie hipercholesterolemii rodzinnej dziedziczonej w sposób autosomalny recesywny, co oznacza, że rodzice są jedynie nosicielami uszkodzonego genu bez hipercholesterolemii, a dziecko ma podwyższoną wartość cholesterolu frakcji LDL. Obraz kliniczny tych pacjentów jest podobny jak u pacjentów z hipercholesterolemią rodzinną dziedziczoną w sposób autosomalny dominujący, występują u nich kępkki żółte, kaszaki i miażdżycy w młodym wieku. Przyczyną tej choroby jest mutacja w genie ARH [3].

Mutacja w genach ABCG5 lub ABCG8 jest przyczyną sitesterolemii. Dochodzi tutaj do zwiększonego wchłaniania lub zmniejszonego usuwania steroli roślinnych. Choroba ta pojawia się już w dzieciństwie. U pacjentów tych dochodzi do nawracających zapaleń stawów (kolana, łokcie), splenomegalii, występują żółtaki ścięgien, żółtaki guzowate oraz przedwczesna miażdżycy [3, 9, 10].

Przy braku cholesterolo-7 α -hydroksylazy (CYP7A1) dochodzi do zaburzenia syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu. W wyniku mutacji tego genu dochodzi do zwiększenia cholesterolu frakcji LDL oraz wczesnego występowania miażdżycy. Chorobie tej często towarzyszy występowanie kamieni żółciowych [3].

Hipertriglicydemia rodzinna jest zaburzeniem występującym bardzo rzadko. Spowodowana jest ona mutacją w genie lipazy lipoproteinowej (LPL, *lipoprotein lipase*) znajdującej się na chromosomie 8p22 lub mutacją kofaktora lipazy lipoproteinowej APOC2 (apolipoproteiny II), którego gen znajduje się na chromosomie 19p13.2. Choroby te są dziedziczone w sposób autosomalny recesywny. Objawy pojawiają się już w okresie noworodkowym i charakteryzują się mlecznym lub śmietankowym wyglądem

►► Najczęstszą postacią hipercholesterolemii jest hipercholesterolemia rodzinna dziedziczona w sposób autosomalny dominujący ◀◀

Tabela 9

Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej według *Simon Broome Register Group*

Kryterium	Opis
A	Cholesterol całkowity: (dla osób poniżej 16. roku życia > 260 mg/dl; dla osób powyżej 16. roku życia > 290 mg/dl) lub cholesterol frakcji LDL (dla osób poniżej 16. roku życia > 155 mg/dl; dla osób powyżej 16. roku życia > 190 mg/dl)
B	Żółtaki u probanta lub krewnego I stopnia
C	Obecność mutacji genu LDLR lub APOB
D	Zawał serca u krewnych I stopnia przed 60. rokiem życia lub krewnych II stopnia przed 50. rokiem życia
E	Stężenie cholesterolu całkowitego powyżej 7,5 mmol/l (290 mg/dl) u krewnego I lub II stopnia
Rozpoznanie FH	
Pewne: kryteria A i B lub C	
Prawdopodobne: kryteria A i D lub A i E	

FH (*familial hypercholesterolemia*) — rodzinna hiperlipidemia

osocza, hepatosplenomegalią, występowaniem żółtaków. W chorobie tej dochodzi do zwiększonego występowania triglicerydów, a w konsekwencji bólów brzucha i nawrotowych zapaleń trzustki [5, 11].

Rodzinna hiperlipidemia mieszana występuje z częstością 1 na 100 osób. Charakteryzują ją podwyższone wartości cholesterolu i triglicerydów. Obserwuje się także niską wartość cholesterolu frakcji HDL oraz podwyższone stężenie apolipoproteiny B. W ostatnim czasie stwierdzono związek pomiędzy genem USF1 (*upstream transcription factor 1*) a występowaniem rodzinnej hiperlipidemii mieszanej [3].

Hiperlipidemia typu III powstaje w wyniku mutacji genu kodującego apolipoproteinę E, znajdującą się na chromosomie 19p13.2. Chorzy ci zazwyczaj są homozygotami [3]. Jedną z chorób powodujących zaburzenia stężenia i struktury cholesterolu frakcji HDL jest mutacja w genie APOA1 kodującym apolipoproteinę A-I.

Inną przyczyną niskiego stężenia cholesterolu HDL jest mutacja genu ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter A1*). Mutacje tego genu powoduje chorobę tangerską, która charakteryzuje się zwiększo-

nym ryzykiem wystąpienia miażdżycy i chorób serca przy niskiej zawartości cholesterolu frakcji HDL. Dochodzi do odkładania estrów cholesterolu w tkankach, co przejawia się pomarańczowymi przerosniętymi migdałkami podniebiennymi, hepatosplenomegalią oraz nawrotową neuropatią [3].

Inną przyczyną jest mutacja w genie LCAT (*lecithin cholesterol acyltransferase*). Acetylotransferaza lecytyna-cholesterol jest odpowiedzialna za powstanie większości estrów cholesterolu osocza. U pacjentów tych obserwuje się zmętnienie rogowki, niedokrwistość i białkomocz [3].

PODSUMOWANIE

Z przedstawionego opisu przypadku wynika, że przyczyną zaburzeń gospodarki lipidowej nie są tylko przyczyny wtórne, lecz także dziedziczny charakter choroby. We wczesnym wykryciu mogą nam pomóc kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej *The Simon Broome Register Group* przedstawione w tabeli 9 lub *The Dutch Lipid Clinic Network* (tab. 10) [12–14]. Jednak dla ostatecznego rozpoznania potrzebne jest wykonanie analizy molekularnej. Wczesne wykrycie i lecze-

Tabela 10

Kryteria rozpoznania hipercholesterolemii rodzinnej według *The Dutch Lipid Clinic Network*

Wywiad rodziny		Punkty	
Krewny I stopnia z rozpoznaną przedwczesną ^a chorobą sercowo-naczyniową		1	
Krewny I stopnia ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 95. percentyla i/lub krewny I stopnia z <i>xantomata</i> ścięgien i/lub rąbkami rogówki		2	
Dzieci poniżej 18. roku życia ze stężeniem cholesterolu frakcji LDL > 95. percentyla		2	
Wywiad kliniczny			
Pacjent ma przedwczesną ^a chorobę niedokrwienną serca		2	
Pacjent ma przedwczesną ^a chorobę mózgowych lub obwodowych naczyń krwionośnych		1	
Badanie przedmiotowe			
<i>Xanthoma</i> ścięgien		6	
Łuk rogówki u osób poniżej 45. roku życia		4	
Badania biochemiczne	[mmol/l]	[mg/dl]	
Cholesterol frakcji LDL ^b	> 8,5	> 330	8
Cholesterol frakcji LDL	6,5–8,4	250–329	5
Cholesterol frakcji LDL	5,0–6,4	190–249	3
Cholesterol frakcji LDL	4,0–4,9	155–189	1
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 cholesterol frakcji HDL i triglicerydy są w normie; FH (*familial hypercholesterolemia*) — hipercholesterolemia rodzinna

nie osób z rodzinną hiperlipidemią powinno się przyczynić do poprawy rokowania chorych i ich rodzin. Przy podejrzeniu dziedzicznych form zaburzeń gospodarki lipidowej należy rozważyć wykonanie badań przesiewowych od najmłodszych lat.

PIŚMIENNICTWO

1. Kannel W.B. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15: 206-211.
2. Stamler J., Stamler R., Neaton J.D. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risk: U.S. population data. *Intern. Med.* 1993; 153: 598-615.
3. Moczulski D. Genetyka molekularna zaburzeń przemiany lipidów. W: Ciechanowicz A., Kokot F. Genetyka molekularna w chorobach wewnętrznych. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009; 187–192.
4. Cybulska B., Szostak W.B., Kłosiewicz-Latoszek L. Zapobieganie chorobom układu krążenia. W: Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
5. Garanty-Bogacka B., Syrenisz B., Syrenisz A., Walczak M. Hiperlipidemia u dzieci i młodzieży. *Klin. Pediat.* 2002; 10: 459–471.
6. Rader D.J., Cohen J., Hobbs H.H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 795–1803.
7. Ueda M. Familial hypercholesterolemia. *Mol. Genet. Metab.* 2005; 86: 423–426.
8. Cybulska B. Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych — cz. IV. III Raport Zespołu Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA) według Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) National Heart, Lung, and Blood Institute National of Health. NIH Publication No. 02-5215, September 2002. *Med. Prakt.* 2003; 6: 65–83.
9. Broncel M. Aktualne kryteria rozpoznawania dyslipidemii. Docelowe stężenia lipidów w chorobach serca i naczyń. *KOF* 2010; 1: 15–28.

10. Lee M.H. i wsp. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat. Genet.* 2001; 27: 79–83.
11. Clauss S.B., Kwiterovich P.O. Genetic disorders of lipoprotein transport in children. *Prog. Pediatr. Cardiol.* 2003; 17: 123–133.
12. Scientific Steering Committee; Simon Broome Register Group. The risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ* 1991; 303: 893–896.
13. Williams R.R., Hunt S.C. Schumacher M.C. i wsp. Diagnosis heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am. J. Cardiol.* 1993; 72: 171–176.
14. WHO, Human Genetics DoNDP. Familial hypercholesterolemia report of a second WHO consultation. ED Geneva WHO, 1999.