

Hyperlipoproteinemie u dětí

Zuzana Urbanová

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Hyperlipoproteinemie (HLP) patří mezi nejčastější metabolické poruchy v dětství. Předpokládáme, že 20 % dětí má určitou poruchu metabolismu tuků. Některé HLP jsou v populaci velmi časté a lehké a některé se vyskytují zcela raritně, ale za to jsou velmi závažné. Mohou se vyskytnout sekundárně při patologických stavech, nebo vznikají na podkladě primární poruchy způsobené monogenní nebo polygenní poruchou metabolismu tuků. Záchyt dětí s HLP v České republice je buď náhodný, nebo častěji systémem selektivního screeningu dětí s familiární zátěží kardiovaskulárních onemocnění, který provádějí praktičtí lékaři pro děti a dorost. Léčba je především dietetická, nejzávažnější HLP především dětí s familiární hypercholesterolemií se léčí od 8–10 let i farmakologicky.

Klíčová slova: děti – diagnostika – hyperlipoproteinemie – léčba

Hyperlipoproteinemia in children

Summary

Hyperlipoproteinemia (HLP) is one of the most common metabolic disorder in childhood. We assume that 20 % of children have a disorder of the lipid metabolism. Some HLP are very common in the population, and moderate, and some are very rare, but are very severe. These may occur secondary to pathological conditions, or are formed on the basis of the primary monogenic or polygenic disorders of lipid metabolism. The detection of children with HLP in the Czech Republic is either random, or more often by selective screening of children with familial history of cardiovascular disease, provided by general pediatric practitioners for children and adolescents. Treatment in childhood is primarily dietetic, some of them, especially children with familial hypercholesterolemia are treated from 8–10 years pharmacologically.

Key words: diagnosis – hyperlipoproteinemia – children – treatment

Úvod

Hyperlipoproteinemie (HLP) patří mezi nejčastější metabolické poruchy v dětství a patří také (zejména hypercholesterolemie) k prvním rizikovým faktorům aterosklerózy, které můžeme zachytit. Dvě významné studie (Bogalusa Heart Study a Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth – PDAY) prokázaly kauzální souvislost zvýšené hladiny cholesterolu u dětí s vývojem aterosklerotických cévních změn [1]. Akumulaci LDL-cholesterolu (LDL-C), zejména jeho oxidované modifikace v arteriální stěně, se vytváří zánět a poškození intimy s vývojem aterosklerotického plátu. Proto je v současné době ateroskleróza považována za celoživotní onemocnění, začínající v dětství, kterou je nutné včas diagnostikovat a léčit.

Klasifikace hyperlipoproteinemii v dětství

Nejčastější HLP klasifikujeme z praktického hlediska jednoduše do 3 základních skupin:

- hypercholesterolemie (zvýšená hladina celkového cholesterolu a LDL-C)

- hypertriglyceridemie (izolované zvýšení triglyceridů při normální hladině cholesterolu)
- kombinovaná hyperlipidemie (současné zvýšení cholesterolu a triglyceridů)

V dětství se setkáváme nejčastěji se zvýšenou hladinou celkového cholesterolu a LDL-C. Jiné hyperlipoproteinemie (jako např. izolovaná hypertriglyceridemie) jsou vzácné a většinou sekundární. Kombinovaná hyperlipidemie se projevuje až u dospívajících, u nichž se k hypercholesterolemii začíná zvyšovat také hladina triglyceridů (TG) [2].

Normální hodnoty lipidů u dětí

V dospělosti jsou hladiny lipidů dány mnohaletými studiemi, které prokázaly, která hladina je již riziková pro vznik aterosklerózy, ale ta neodpovídá průměrné hladině v populaci. U dětí hodnoty často vycházejí z percentilového rozložení v populaci.

Hodnoty celkového cholesterolu stoupají od narození přibližně do 2 let věku, postupně se stabilizují a znovu

pomalu stoupají až do puberty, během níž dosáhnou vrcholu. V období dospívání opět mírně poklesnou. Normální hodnoty hladiny lipidů se stanovují u dětí obtížně a v literatuře nacházíme odlišné hodnoty. Praktické hodnocení hladin metabolismu lipidů u dětí, které plně postačí k zachytu běžných poruch metabolismu lipidů, je přehledně uvedeno v tab. 1.

Sekundární hyperlipoproteinemie v dětství

Protože je v pediatrii mnoho situací, které mohou přechodně měnit hladinu lipidů, je nezbytné diagnózu ještě potvrdit opakovaným odběrem a doplnit vyšetření, která vyloučí sekundární příčinu HLP. Novorozenci a kojenci mohou mít fyziologicky zvýšenou hladinu lipidů, zejména pokud jsou kojeni, a nemá smysl, pokud nemáme nějaký důvod z klinických pochybností, hladiny lipidů nabírat. V 1. roce života jsou nejčastější příčinou sekundární hyperlipoproteinemie vrozené vady metabolismu a kongenitální biliární atrezie. V průběhu života se přidávají další exogenní faktory a onemocnění, jako je obezita, hepatopatie, nefropatie (zejména nefrotický syndrom), mentální anorexie, diabetes mellitus 1. i 2. typu, hypothyreóza, kolagenóza, hyperkortikalismus. Hladiny lipidů může zvyšovat i hormonální antikoncepce.

Proto vyšetříme ještě mimo lipidogramu krevní obraz, ureu, kreatinin, bilirubin, AST, ALT, glykemii, fT_4 a TSH. Nejčastější poruchou lipidového metabolismu v dětství, se kterou se v ordinaci praktického lékaře setkáme, je hypercholesterolemie. Pokud zjistíme hypertriglyceridemii, je velmi pravděpodobné, že vyšetření nebylo provedeno důsledně nalačno, nebo že jde o hypertriglyceridemii sekundární při jiném onemocnění.

Primární hyperlipoproteinemie v dětství

Primární HLP vznikají na podkladě monogenního genetického defektu, nebo je příčina polygenní, tedy se kombinuje genetická predispozice s nesprávnou životosprávou a včetně nadměrného zastoupení živočišných tuků ve stravě.

Nejčastější monogenní hyperlipoproteinemie Familiární hypercholesterolemie

Heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie (FH) je časté autosomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované zvýšenými koncentracemi celkového cholesterolu a LDL-C v séru a akcelerovanou aterosklerózou s komplikacemi [3]. Odhadovaná prevalence FH v populaci činí 1 : 200–250 jedinců. Předpo-

kládá se, že v Evropě je 4,5 milionů pacientů s FH, z toho je 20–25 % dětí, a každou minutu se na světě rodí jedno dítě s FH. Familiární hypercholesterolemie může být diagnostikována na základě fenotypových kritérií se zvýšenou hladinou LDL-C a familiární zátěží, nebo geneticky cestou detekce mutace v některém z genů, jejichž defekt je zodpovědný za vznik onemocnění. Vzhledem k možností farmakologické léčby statiny, která oddálí klinické projevy aterosklerózy, je žádoucí co nejvíce dětí diagnostikovat v dětství tak, aby léčba (včetně zavedení pravidel zdravého životního stylu a výživy) mohla být zahájena co nejdříve.

FH má heterogenní genetickou podstatu. Nejčastější příčinou jsou mutace v genu pro LDL receptor, jejichž výsledkem je absence LDL receptorů, nebo porucha jejich funkce. Je známo již více než 1 700 mutací genu pro LDL receptor na 19. chromosomu, 79 % probandů s těmito mutacemi má fenotypové projevy. Asi u 30 % pacientů s typickými fenotypovými FH projevy nenačteme mutaci ani v jednom z uvedených genů. Proto není-li v rodině detekovaná mutace, diagnózu FH to nevylučuje. Typické klinické známky FH (xantelazmata, šlachové xantomy a arcus lipoides corneae) jsou v dětství extrémně vzácné, ale je třeba po nich pátrat, neboť jejich nositelé mají horší prognózu.

Familiární defekt apolipoproteinu B-100

U tohoto onemocnění se částice LDL-C obtížně váží na receptory, protože na jejich povrchu je mutovaný apolipoprotein B-100, zodpovědný za vazbu LDL na receptor, a tím i jeho další zapojení do metabolismu. Klinický i biochemický fenotyp je podobný pacientům s familiární hypercholesterolemií (asi 5 % pacientů s fenotypem FH), ale hladiny cholesterolu mohou být někdy jen mírně zvýšené. Klinický průběh homozygotní formy je mírnější než u familiární hypercholesterolemie.

Polygenní hyperlipoproteinemie

Polygenní hypercholesterolemie

Koncentrace plazmatického cholesterolu je ovlivňována u tohoto typu hypercholesterolemie řadou genů i faktory zevního prostředí. Výskyt se odhaduje na 1 na 100–200 osob. Arcus lipoides corneae a xantelazmata se objevují vzácně, a to až v dospělém věku. Ostatní klinické projevy familiární hypercholesterolemie nejsou přítomny. Ateroskleróza je však urychlena. Koncentrace cholesterolu bývá nižší než u familiární hypercholesterolemie a nepřesahuje 8 mmol/l. Hladiny HDL-C i triglyceridů bývají normální.

Tab. 1. Normální hodnoty lipoproteinů u dětí

hladina	celkový cholesterol (mmol/l)	LDL-C (mmol/l)	TG (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)
příjemná	do 4,4	do 2,9	do 1,0	nad 1,2
hraniční	4,4–5,0	2,9–3,3	1,0–1,5	1,0–1,2
patologická	nad 5	nad 3,3	nad 1,5	pod 1,0

Familiární kombinovaná hyperlipidemie

I když je významným rizikovým faktorem ischemické choroby srdeční a nejčastější hyperlipidemií dospělých, u dětí se projevuje jen velmi zřídka. Při tomto onemocnění je kromě zvýšeného LDL-C zvýšený také apolipoprotein B a triglyceridy a snížený HDL-C. Pokud je zachycena již u dětí, léčí se dietou se sníženým obsahem tuků, cholesterolu a jednoduchých cukrů, případně farmakoterapií vysokého LDL-C.

Vyhledávání dětí s hyperlipoproteinemií

Diagnostika HLP u dětí může být náhodná při odběru pro jiná onemocnění, nebo při vyšetření dítěte, jehož

rodič prodělal koronární, nebo jinou kardiovaskulární příhodu. Nejčastěji se ale v České republice u dětí stanoví diagnóza pomocí programu prevence ICHS v dětství uzákoněném Vyhláškou MZ ČR č. 56/1992 Sb., který je ve světě ojedinělý.

Program je založen na aktivním vyhledávání dětí ohrožených předčasnou aterosklerózou [4,5]. Praktičtí lékaři pro děti a dorost provádějí tzv. selektivní screening při preventivní prohlídce již v 5 letech. Zaměřují se na pečlivou rodinnou anamnézu a genealogii – úmrtí mladých dospělých příbuzných na infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu, předčasnou manifestaci aterosklerózy u příbuzných 1. stupně (muži < 55 let, ženy < 60 let),

Tab. 2. Ovlivnění hladiny lipidů a ostatních rizikových faktorů aterosklerózy u dětí

cholesterol cíl: cholesterol < 5,0 mmol/l	doporučení pro pediatra
	při hypercholesterolemii > 5 mmol/l doporučit změnu stravy (< 10 % kalorií z nasycených tuků, < 300 mg cholesterolu denně)
	zvyšš dávky rozpustných vláknin (věk + 5–10 g denně do 15 let, starším 25 g denně)
	dej důraz na správnou hmotnost a dostatek fyzické aktivity
	pokud přetrvává zvýšení při opakovaném náběru po 8 týdnech, vyluč sekundární příčinu (štítná žláza, játra, ledviny)
	při cholesterolemii > 6 mmol/l odešlit dítě k dětskému kardiologovi nebo lipidologovi
	doporučení pro dětského kardiologa (lipidologa)
	proved' genealogické a genetické vyšetření
	vyšetři rodiče a sourozence
	pokračuj v dietních a režimových opatřeních (< 7 % kalorií z nasycených tuků, < 200 mg cholesterolu denně)
ostatní lipidy a lipoproteiny cíl: TG na lačno < 1,5 mmol/l HDL-cholesterol > 1 mmol/l	zvýšení TG a snížení HDL-cholesterolu je často spojeno s obezitou a inzulinovou rezistencí, úprava hmotnosti a snížení energetického příjmu, jednoduchých cukrů bývá účinná
	pokud přetrvává zvýšení TG, vyluč sekundární příčinu (diabetes mellitus, štítná žláza, ledviny, u dospívajících alkohol)
	žádná medikamentózní léčba není doporučována, jen pokud je nalačno TG > 4,5 mmol/l k zabránění postprandiálního zvýšení nad 11 mmol/l, kdy hrozí pankreatitida
hypertenze cíl: systolický a diastolický tlak < 95. percentil pro věk a pohlaví	kontroluj přiměřenou hmotnost
	sniž příjem sodíku, doporuč více zeleniny a ovoce
	pokud je TK nadále vyšší, vyluč sekundární příčinu
	(ledviny, koarktace aorty, hormony), pokud je TK stále vyšší a hrozí orgánové změny, individuálně zahajuj farmakologickou léčbu
hmotnost cíl: udržet BMI < 95. percentil pro věk a pohlaví	farmakologická léčba hypertenze by měla být vedena dětským kardiologem
	pro děti s hmotností > 85. percentil (nadváha) a > 95. percentil (obezita) zajisti redukční program dietní a pohybový
	u dětí s normální výškou je sekundární příčina obezity vzácná
diabetes mellitus cíl: téměř normální hladiny glukózy (< 6,5 mmol/l)	do redukce hmotnosti zapoj celou rodinu (kluby, tábory)
	redukce hmotnosti by měla být prováděna ve spolupráci se zkušeným dietologem
	sledování dětí s DM1T a DM2T musí být vedeno dětským endokrinologem
kouření cíl: přerušení kouření u dětí a rodičů, kteří již kouří	pro DM2T je prvním stupněm léčby úprava hmotnosti a zvýšení fyzické aktivity
	pro extrémně zvýšené riziko aterosklerózy je nutný invazivnější přístup k ostatním rizikovým faktorům aterosklerózy (hyperlipidemie, hypertenze)
	doporuč přestat kouřit dětem i rodičům s použitím všech dostupných pomůcek

2. stupně (muži < 45 let, ženy < 50 let), ptají se na výskyt hyperlipoproteinemie, arteriální hypertenze, diabetes mellitus (DM), obezity.

Při pozitivní rodinné anamnéze odebírají krev na stanovení celkového cholesterolu, HDL-C, LDL-C a triglyceridů. Stejný screening se provádí při preventivní prohlídce ve 13 letech, kdy se u dětí mohou projevit další rizikové faktory aterosklerózy. Při zjištění izolované hypercholesterolemie (nejčastější poruchy metabolismu lipidů v dětství), je doporučeno potvrdit nález odběrem za 8 týdnů a vyloučit sekundární příčinu hyperlipoproteinemie. Vše je pak zaznamenáno ve zdravotním a očkovacím průkaze, který má každé dítě v ČR. Také rodiče si mohou zkontrolovat, jestli byl screening proveden. Při hladině celkového cholesterolu > 5 mmol/l praktičtí lékaři děti kontrolují a intervnují [6]. Sledují vývoj všech rizikových faktorů (hypercholesterolemie, obezita, arteriální hypertenze, DM), učí děti i rodiče, jak se správně stravovat, snaží se zařadit je do pravidelné fyzické aktivity (tab. 2). Zcela zásadní je nutnost přesvědčit děti s rizikovými faktory, aby se vyvarovaly kouření.

Při hladině celkového cholesterolu > 6 mmol/l, při níž je diagnóza FH pravděpodobná, odesílají dítě k dětskému kardiologovi nebo do centra pro poruchy metabolismu lipidů, v němž jsou vyšetřeni rodiče i další rodinní příslušníci. Ve spolupráci v rámci projektu MedPed (Make early diagnosis to Prevent Early Deaths) je pak možná genetická diagnostika u toho z rodičů, který má hodnoty celkového cholesterolu a LDL-C konzistentní s diagnózou FH. Rodiče dětských pacientů jsou většinou příliš mladí, aby měli klinické projevy aterosklerózy, a o svém onemocnění nevědí. Pokud se u rodiče mutace prokáže, vyšetřují se geneticky i jejich děti a všichni další dostupní pokrevní příbuzní. Optimální strategie screeningu pro diagnostiku FH je tzv. kaskádový screening využívající fenotypovou i genetickou diagnostiku v rodinách s FH.

Léčba dětí s hyperlipoproteinemií Dietní opatření

U dětí s hyperlipoproteinemií doporučujeme zahájit nejdříve až po 2. roce života úpravu stravy, zejména u dětí s FH, u ostatních později podle závažnosti HLP. Snažíme se o optimalizaci energetického zastoupení tuků < 30 %, z toho nasycených < 7 % a cholesterolu 200 mg/den ve stravě dětí, optimalizujeme příjem energie a všech složek stravy důležitých pro vývoj dítěte. 1–2krát ročně kontrolujeme antropometrické parametry a růst dítěte, měříme krevní tlak a při laboratorních kontrolách mimo stanovení lipidů pátráme po anémii a depleci vitamínu D.

Farmakologická léčba

O farmakologické léčbě by měl vždy rozhodovat dětský lipidolog nebo kardiolog, většinou ji zahajujeme u dětí s familiární hypercholesterolemií [7]. Rodinná anamnéza předčasné manifestace kardiovaskulárního onemocnění má u dětí s FH zcela zásadní význam, a to jak v oblasti diagnostiky, tak především v oblasti terapie,

zejména pak farmakoterapie. Farmakologická léčba bude především indikována u dětí z rodin, v nichž se vyskytla předčasná manifestace ICHS, nebo dalšího kardiovaskulárního onemocnění. Naopak v rodinách, jejichž členové se dožívají vysokého věku navzdory diagnóze FH bez kardiovaskulárního onemocnění, můžeme být konzervativnější. U FH se však setkáváme i s rodinami postiženými komplikací aterosklerózy již ve 4., nebo dokonce 3. dekádě – u dětí z těchto rodin je pak účinná farmakoterapie imperativem. Pokud mluvíme o současné farmakologické léčbě u dětí, máme na mysli léčbu statiny (atorvastatin, rosuvastatin). Měli bychom ji zahájit s nejmenší doporučenou dávkou a postupně ji titrovat. Ezetrol se používá v monoterapii u dětí pouze tehdy, pokud nelze léčit statiny. Pryskyřice jsou toho času v ČR omezeně dostupné a jejich nežádoucí účinky limitují dlouhodobou adherenci k léčbě. Monoklonální protilátky proti PCSK9 jsou u dětí ve fázi klinického zkoušení. Farmakologickou léčbu zahajujeme ve věku 8–10 let, ideálním cílem je hladina LDL-C < 3,5 mmol/l nebo aspoň jeho 50% snížení. Sledujeme vývoj nežádoucích účinků léčby statiny, zejména myopatií a hepatopatií. Hladiny kreatinkinázy (CK) a transamináz (ALT, AST) vyšetřujeme před zahájením farmakoterapie a poté za měsíc. Dále provádíme kontrolní vyšetření lipidů, CK a transamináz individuálně pro zjištění účinnosti a bezpečnosti léčby, většinou 1krát za 6 měsíců. U děvčat ve spolupráci s gynekology indikujeme antikoncepci. Když zvažujeme zahájení farmakologické léčby, musíme si uvědomit, že tato léčba je dlouhodobá, většinou celoživotní.

Diskuse

V současné době je velmi diskutováno, jak zorganizovat diagnostiku dětí s hyperlipoproteinemií a jaká má být další strategie péče o ně. V recentních publikacích nalezneme od renomovaných expertních skupin zcela odlišná doporučení: Od názoru, že by se měl provádět univerzální screening a všem dětem by se měl v určitém věku nabrat cholesterol, protože v některých zemích uniká diagnóza až 60 % dětí s familiární hypercholesterolemií [8], až po názor, že není výtěžné se věnovat hladinám lipidů pod 20 let věku, protože není prokázáno, že léčba ovlivní kardiovaskulární i celkovou mortalitu v dospělosti, a je proto ekonomicky neodůvodnitelná [9].

Proto si myslíme, že v České republice zavedený systém selektivního screeningu a péče o děti s poruchami metabolismu lipidů je racionální střední cestou a pečlivým systémem preventivních prohlídek se nám daří zachytit a léčit děti jak s monogenními, tak polygenními formami hyperlipoproteinemie [10]. Tímto preventivním přístupem se nám tak daří včas zachytit a léčit nejen děti ohrožené předčasnou aterosklerózou, ale také mladé rodiče zejména s familiární hypercholesterolemií, kteří mají riziko nejvyšší a o svém onemocnění nevědí. Ve spolupráci s dětskými kardiology a lipidology se praktičtí lékaři pro děti a dorost tak významným způsobem podílejí na snížení morbidity i mortality na kardiovaskulární onemocnění dospělých.

Literatura

1. Berenson GS, Srinivasan S, Bao W et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1650–1656.
2. Šamánek M, Urbanová Z. Prevence aterosklerózy v dětském věku. Galén: Praha 2003. ISBN 80–7262–229–3.
3. Češka R. Diagnostika a léčba hyperlipoproteinémií. Triton: Praha 2003. ISBN 80–7254–328–8.
4. National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89(3):495–501.
5. Urbanová Z, Šamánek M, Češka R et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií u dětí a dospívajících, vypracované výborem České společnosti pro aterosklerózu. *Cor et Vasa* 2008; 50(2): K41–K47.
6. Kavey RW, Stephen R, Lauer MR et al. American Heart Association Guidelines for Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Beginning in Childhood. *Circulation* 2003; 107(11): 1562–1566.
7. Stephen R, Daniels MD, Gidding SS et al. Pediatric aspects of Familial Hypercholesterolemia: Recommendation from the National Lipid Association Expert Panel on Familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5(3 Suppl): S30–S37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2011.03.453>>.
8. Wiegman A, Gidding S, Wats GF et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425–37. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>>.
9. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ et al. [US Preventive Services Task Force]. Screening for Lipid Disorders in Children and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2016; 316(6): 625–633. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.9852>>.
10. Urbanová Z, Freiburger T, Šamánek M et al. Komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerotic Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesterolemií. *Hypertenze a kardiovaskulární prevence* 2016; 5(1): 36–38. Dostupné z WWW: <<http://www.hypertenze.cz/sqlcache/csh-01-2016-web.pdf>>.

doc. MUDr. Zuzana Urbanová, CSc.

✉ urbanova.zuzana@vfn.cz

Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze

www.vfn.cz

Doručeno do redakce 22. 9. 2016

Přijato po recenzi 17. 10. 2016