

HARANGI MARIANN DR., NÁDRÓ BÍBORKA DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Anyagcsere Betegségek Tanszék, Belgyógyászati Intézet, Debrecen

# A LIPIDANYAGCSERE VELESZÜLETETT ZAVARAI

**A PRIMER (POLIGÉNES VAGY MONOGÉNES) HYPERLIPIDAEMIÁK OLYAN VELESZÜLETETT KÓRKÉPEK, AMELYEKET A LIPIDEK ÉS LIPOPROTEINEK EMELKEDETT PLAZMAKONCENTRÁCIÓJA JELLEMEZ. AZ EMELKEDETT LIPIDSZINTEK A FOKOZOTT ÉRELMEZESÉDÉS LEGGYAKORIBB KOCKÁZATI TÉNYEZŐI, AMELYEK ELŐSEGÍTIK A KORAI KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK KIALAKULÁSÁT. IGAZ, HOGY A MONOGÉNES FORMÁK RITKÁK A HYPERLIPIDAEMIA EGYÉB OKAIHOZ KÉPEST, DE EZEK A KÓRKÉPEK SÚLYOS SZÖVŐDMÉNYEKSEL ÉS FOKOZOTT MORTALITÁSI KOCKÁZATTAL JÁRNAK. A DIAGNÓZIS FELÁLLÍTÁSA A KLINIKAI TÜNETEKEN ÉS A LIPIDPARAMÉTEREK MEGHATÁROZÁSÁN ALAPUL. A GENETIKAI VIZSGÁLATOK A DIAGNÓZIS ALÁTÁMASZTÁSÁRA, DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKAI CÉLRA ÉS AZ ISMERT MUTÁCIÓT HORDOZÓ CSALÁDOK ESETÉN PRENATÁLIS DIAGNOSZTIKA ELVÉGZÉSÉRE ALKALMASAK. TOVÁBBÁ EGYES MONOGÉNES KÓRKÉPEK ESETÉN A GENETIKAI VIZSGÁLATOKNAK FONTOS TERÁPIÁS KÖVETKEZMÉNYEI IS LEHETNEK.**

**KULCSSZAVAK: HYPERCHOLESTERINAEMIA, POLIGÉNES, FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA, FAMILIÁRIS CHYLOMICRONAEMIA, CEREBROTENDINOSUS XANTHOMATOSIS**

**INBORN ERRORS OF LIPID METABOLISM. PRIMARY (POLYGENIC OR MONOGENIC) HYPERLIPIDEMIAS ARE A GROUP OF INHERITED DISORDERS CHARACTERIZED BY ELEVATED PLASMA CONCENTRATIONS OF LIPIDS AND LIPOPROTEINS. HIGH PLASMA CONCENTRATIONS OF LIPIDS ARE THE MOST FREQUENT RISK FACTORS FOR ENHANCED ATHEROGENESIS LEADING TO PREMATURE CARDIOVASCULAR DISEASE. INDEED, MONOGENIC HYPERLIPIDEMIAS ARE A MINOR CAUSE WITH RESPECT TO MULTIFACTORIAL HYPERLIPIDEMIAS, BUT THESE DISORDERS ARE ASSOCIATED WITH SEVERE COMPLICATIONS AND INCREASED RISK OF MORTALITY. DIAGNOSIS IS BASED ON CLINICAL FINDINGS AND LIPID PANEL MEASUREMENTS. GENETIC TESTING IS USEFUL FOR CONFIRMING DIAGNOSIS AND FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND PRENATAL DIAGNOSIS IN FAMILIES WITH A KNOWN MUTATION. FURTHERMORE, IN SOME OF THESE DISORDERS THE GENETIC TESTING HAS IMPORTANT THERAPEUTIC CONSEQUENCES.**

**KEYWORDS: HYPERCHOLESTEROLEMIA, POLYGENIC, FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA, FAMILIAL CHYLOMICRONEMIA, CEREBROTENDINOUS XANTHOMATOSIS**

## BEVEZETÉS

A szív- és érrendszeri megbetegedések továbbra is vezető haláloknak számítanak hazánkban és világszerte egyaránt (1). Az ennek hátterében álló érrelmeszesedés kialakulásában a magas vérnyomás, az életkor, a férfinek, az örökletes hajlam, a cukorbetegség, az elhízás és a dohányzás mellett az egyik legfontosabb kockázati tényező a lipidanyagcsere zavara (2). A WHO adatai szerint a magas koleszterinszint előfordulási aránya világszerte Európában a legmagasabb, mindkét nemből 54%, azaz minden második embert érintő

probléma (3, 4). A lipidanyagcsere komplex folyamat, amelyben számos szerv és több száz fehérje, köztük enzimek, receptorok, apolipoproteinek és egyéb proteinek vesznek részt, amelyek összehangolt működése szükséges az élettani lipidszintek kialakulásához és megtartásához. Bár számos olyan betegség ismert, amelyek akár igen jelentős mértékben képesek befolyásolni a szérumban a lipidszintet (szekunder hypercholesterinaemiák), az esetek csaknem kétharmadában a lipidanyagcsere kóros működéséért genetikai tényezők felelnek (primer hypercholesterinaemiák). Ezen belül

a leggyakoribbak a kisebb genetikai eltérések, génvariációk összeadó hatásának következtében kialakuló, ún. poligénes formák, de ritkábban egy-egy gént érintő jelentős genetikai módosulások, azaz mutációk eredményeként alakulnak ki súlyos lipidanyagcsere-zavarok (5).

## PRIMER HYPERCHOLESTERINAEMIÁK

A primer hypercholesterinaemia diagnózisa részben az örökletes jelleg, részben a szekunder tényezők hiánya alapján történik. Az ebbe a csoportba tartozó kórképek száma igen jelentős,

1. TÁBLÁZAT: A LEGFONTOSABB PRIMER HYPERCHOLESTERINAEMIÁK

KÓRKÉP	BECSÜLT PREVALENCIA	JELLEMZŐ LIPIDELTÉRÉSEK	KLINIKAI TÜNETEK	GYEREKEKNÉL	DIAGNOSZTIKA
FH-HETEROZIGÓTA	1:200-1:300	↑LDL-C és TC LDL-C 4,9-11,6 MMOL/L NORM. TG	TENDON VAGY TUBEROSUS XANTHOMA XANTHELASMA ARCUS CORNEAE KORAI ISZB	SZUBKLINIKUS ATEROSZKLERÓZIS	SZEKUNDER OKOK KIZÁRÁSA
FH-HOMOZIGÓTA	1:1 000 000	↑↑↑LDL-C és TC LDL-C >12,9 MMOL/L NORM. TG	XANTHOMÁK SÚLYOS, PROGRESSZÍV ISZB	KUTÁN VAGY TENDON XANTHOMÁK, AKÁR AZ ELSŐ ÉLETÉVBEN GYERMEKKORI ISZB	GENETIKAI VIZSGÁLAT (LDLR, ApoB, PCSK9)
FCHL	1-2:100	FENOTÍPUSOSAN HETEROGÉN ↑TC és TG LDL-C/ApoB <1,2	XANTHELASMA ARCUS CORNEAE KORAI ISZB	JELLEMZŐEN NINCS	HASONLÓ LIPIDELTÉRÉSEK AZ ELSŐ ÉS MÁSODFOKÚ ROKONOKNÁL
POLIGÉNES HYPERCHOLESTERINAEMIA	>25:100	↑TC és LDL-C NORM TG LDL-C 3,4-6,5	KORAI ISZB	JELLEMZŐEN NINCS	-
FAMILIÁRIS DYSBETALIPOPROTEINAEMIA	1:5 000	↑TC és TG VLDL/TG ARÁNY >0,3	TUBULOERUPTÍV XANTHOMA PALMÁRIS XANTHOMA	JELLEMZŐEN NINCS	ApoE-IZOFORMA MEGHATÁROZÁS (E2/2)

**ApoB**=apolipoprotein B; **ApoE**=apolipoprotein E; **FCHL**=familiaris kombinált hypercholesterinaemia; **FH**=familiaris hypercholesterinaemia; **ISZB**=isz-kémiás szívbetegség; **LDL-C**=low-density lipoprotein-koleszterin, **LDLR**=low-density lipoproteinreceptor; **PCSK9**=proprotein-konvertáz szubtilizin/kexin 9; **Tg**=triglicerid; **VLDL**=very low-density lipoprotein; **TC**=összkoleszterin.

a leglényegesebb formákat az 1. táblázat foglalja össze (6). Bár a genetikai vizsgálatok a technológiai fejlődés hatására egyre szélesebb körben elérhetőek, ezek elvégzése az esetek túlnyomó többségében nem indokolt, mivel a genetikai eltérés jellege nem befolyásolja sem a beteg prognózisát, sem a kezelés jellegét. A genetikai vizsgálatok jelentős költséggel járnak, értékelésük klinikai genetikában és molekuláris biológiában jártas szakembereket igényel, így a vizsgálatok igénylése is a területen jártas szakorvos által kell, hogy történjen, klinikai genetikus bevonásával.

### POLIGÉNES HYPERCHOLESTERINAEMIA

Leggyakrabban a génvariációk sokaságának összeadódó hatása kapcsán megjelenő poligén formával találkozhatunk, amely igen gyakori, minden negyedik embert érintő probléma. Ezek a génvariánsok okozzák az átlagos populációban a koleszterinszint jellegzetes Gauss-görbével leírható, normál eloszlását. Bár az érintett beteg családjában gyakoribb a hypercholesterinaemia megjelenése a normál populációhoz képest, ennek súlyossága igen nagy eltéréseket mutat. A fokozott érelmeszesedés következtében gyakoribb

a korai iszkémiás szívbetegség (ISZB) kialakulása a normál koleszterinszinttel rendelkezőkhöz képest, de jellemzően megjelenés inkább fiatal felnőttkorban észlelhető. A lipidparaméterek közül az összkoleszterin és az LDL-C-szint mérsékelt emelkedése jellemző. Nehezíthetik a diagnózist az életkor előrehaladtával kialakuló lipidszint-térések és a lipidanyagcserét befolyásoló egyéb társbetegségek, például a túlsúly vagy a cukorbetegség megjelenése, amelyek hatása ráakad a genetikai hatásokra. A diagnózis felállítására a laboratóriumi paraméterek, az anamnesztikus adatok és a klinikai kép alapján történik. Kezelésében az életmód-terápia mellett a hagyományos lipidcsökkentő kezelés, elsősorban a statinok adása indokolt a lipideltérések megjelenésének időpontjától. Fontos a szekunder tényezők kizárása és azok kezelése, valamint a szív- és érrendszeri szűrővizsgálatok elvégzése a szakmai irányelvek szerint (6).

### FAMILIÁRIS KOMBINÁLT HYPERCHOLESTERINAEMIA (FCHL)

Gyakori, 100 emberből 1-2 személyt érintő forma, amelyre a változatos klinikai megjelenése, az összkoleszterin- és LDL-C-szint mellett a trigliceridszint

emelkedése, valamint az LDL-C/ApoB arány csökkenése, annak 1,2 alatti szintje jellemző. Jellemző a korai ISZB kialakulása, amelyhez az esetek egy kis részében xanthelasma, vagy akár arcus corneae megjelenése társul. A lipideltérések jellege az első és másodfokú rokonoknál hasonló, de gyermekkorban ritkán észlelhető, és a jellegzetes autoszomális domináns öröklésmenet hiányzik, ami segíthet elkülöníteni a familiáris hypercholesterinaemiától. A kezelést az életmód-terápia, valamint hagyományos lipidcsökkentő kezelés, elsősorban a statinok adása képezi. A szekunder tényezők kizárása és azok kezelése, valamint a szív- és érrendszeri szűrővizsgálatok elvégzése a szakmai irányelvek szerint ebben a kórképben is alapvető. A családtagok gyakori érintettsége miatt azok szűrése indokolt (7).

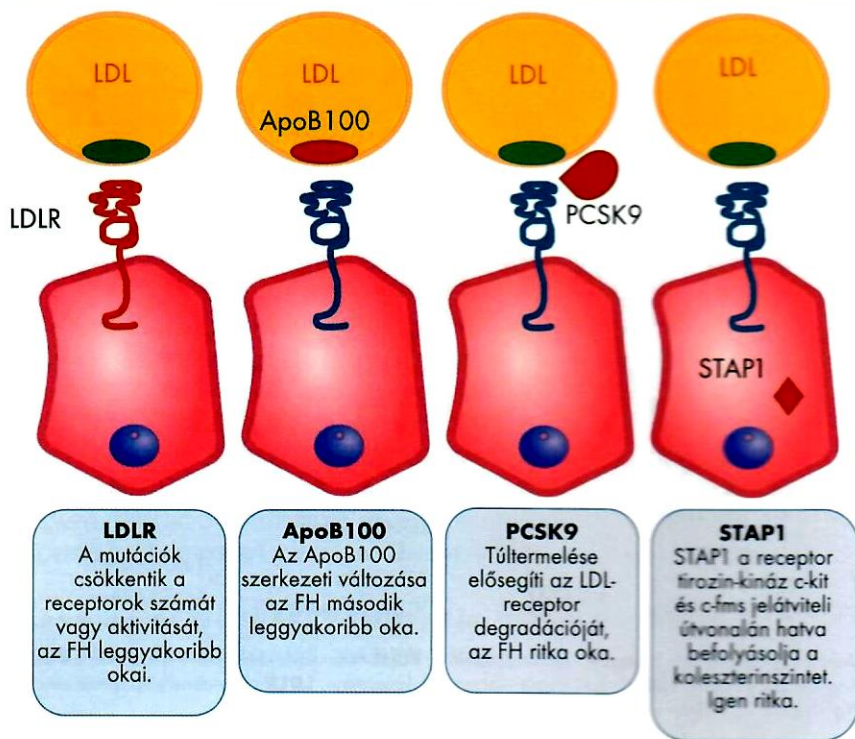
### FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA (FH)

A korábban csak az LDL-receptor funkcióvesztő mutációjának következtében kialakuló kórképet ma már inkább familiáris hypercholesterinaemia szindrómaként jelölik, amely magában foglalja a klasszikus forma mellett az apolipoprotein-B100

(ApoB100) funkcióvesztő mutációja okozta, korábban familiáris defektív ApoB-szindróma néven emlegetett kórformát, és a szintén autoszomális domináns öröklésmentet mutató egyéb súlyos hypercholesterinaemiákat, amelyek egy részében a proproteín-konvertáz szubtilizin-kexin 9 (PCSK9) génjének funkcióvesztő mutációit találták (8). Újabban felmerült egy másik, az LDL-receptor jelátviteli útját szabályozó fehérje, a STAP1 génjének funkcióvesztő mutációja is kiváltó okként (9). Az FH-szindróma lehetséges genetikai okait az 1. ábra szemlélteti. Az igen ritka autoszomális recesszív forma kialakulását egyes esetekben az LDL-receptor-adaptor protein mutációja okozza (10).

Az FH kevésbé súlyos, heterozigóta-formája az újabb adatok tükrében gyakoribb, mint azt korábban gondoltuk, az európai populációban a prevalenciát jelenleg kb. 1:300-ra becsülik, de a gyakoriság elérheti az 1:200-at is. A jelentős összkoleszterinszint- és LDL-C-szint-emelkedés mellett a triglicerid szintje többnyire nem emelkedett, a HDL-C szintje pedig inkább a normáltartomány felső határát közelíti. A lipideltérések már többnyire már gyermekkorban kialakulnak, ezért több szerző felveti a koleszterinszint populáció szintű szűrését legkésőbb 8–11 éves korban (11, 12). Az LDL-C szintje jellemzően 4,9 és 11,6 mmol/l közötti. A korai hypercholesterinaemia miatt a szubklinikus érmezsesedés már gyermekkorban kialakulhat, és kezelés nélkül már fiatal felnőttkorban, a 35. életév előtt ISZB kialakulásához vezethet. Nagyobb a kockázata egyéb vaszkuláris kórképek, így cerebrovaszkuláris betegség vagy alsóvégtagi érszűkület kialakulásának is. Az esetek egy részében a feszítőinak felett tendón xanthomák, a szemhéjakon xanthelemák, a szívárványhártyán arcus corneae alakulhat ki, amelyek segíthetnek a diagnózis felállításában. A diagnosztika az egyéni és családi anamnézisen, az LDL-C-szint-meghatározáson és az említett tüneteken alapul. Európában az FH-diagnózis felállítására a Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) kritériumrendszert alkalmazzák a legelterjedtebben, amelyet a 2. táblázat ismertet (13). A diagnózis felállításához tehát nincs szükség genetikai

1. ÁBRA: GENETIKAI ELTÉRÉSEK A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA SZINDRÓMA HÁTTERÉBEN



2. TÁBLÁZAT: DUTCH LIPID CLINIC NETWORK KRITÉRIUMOK (13)

KRITÉRIUM	PONTSZÁM
<b>CSALÁDI ANAMNÉZIS</b>	
ELSŐ FOKÚ ROKONNÁL FIATALKORBAN CAD VAGY PAD	1
ELSŐ FOKÚ ROKONOKBAN ÍNXANTHOMÁK, VAGY ARCUS CORNEAE JELENLÉTE	2
<b>ANAMNÉZIS</b>	
NŐKNÉL 60 ÉV ALATT, FÉRFIAKNÁL 55 ÉV ALATT CAD	2
NŐKNÉL 60 ÉV ALATT, FÉRFIAKNÁL 55 ÉV ALATT STROKE VAGY PAD	1
<b>FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT</b>	
ÍNXANTHOMÁK JELENLÉTE BÁRMELY ÉLETKORBAN	6
ARCUS CORNEAE JELENLÉTE 45 ÉV ALATT	4
<b>LABORVIZSGÁLATOK</b>	
LDL-C >8,5 MMOL/L	8
LDL-C: 6,5–8,4 MMOL/L	5
LDL-C: 0–6,4 MMOL/L	3
LDL-C: 4,0–4,9 MMOL/L	1
+ HDL-C- ÉS TG-SZINT NORMÁLIS	
<b>DNS-ANALÍZIS</b>	
KIMUTATHATÓ MUTÁCIÓ AZ LDL-RECEPTOR GÉNJÉBEN	8
BIZTOS A DIAGNÓZIS, AMENNYIBEN AZ ELÉRT PONTSZÁM MAGASABB, MINT 8.	
VALÓSZÍNŰ: 6–8 PONT	
LEHETSÉGES: 3–5 PONT	

CAD= koszorúér-betegség; LDL-C=low-density lipoprotein-koleszterin; HDL-C=high-density lipoprotein-koleszterin; FH=familiáris hypercholesterinaemia; PAD=perifériás artériás érbetegség; Tg=triglicerid

vizsgálatok elvégzésére, de a jelölt génekben talált patogén mutációk természetesen igazolják az FH jelenlétét. A kezelés alapját az irányelvek alapján a hatékony, nagy dózísú

statinkészítmények jelentik, amelyeket az esetek többségében ezetimib adásával szükséges kiegészíteni. Mivel a betegek nagy, illetve igen nagy kardiovaszkuláris kockázatiúak, indokolt

lehet ezek PCSK9-gátló monoklonális antitestkezeléssel történő kiegészítése. A szakmai irányelvek szerint a szív- és érrendszeri szűrővizsgálatok elvégzése és a családtagok szűrése FH esetén kötelező (14).

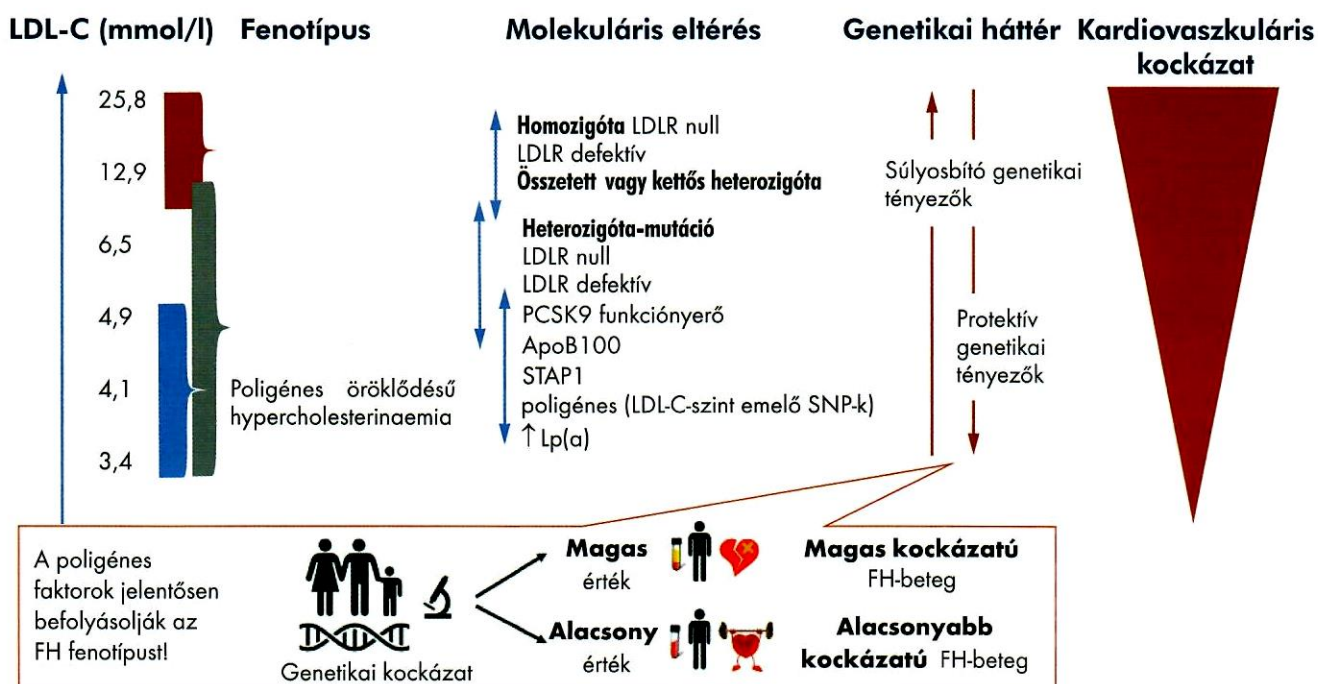
Az FH homozigóta-formában ritka, de igen súlyos kórkép, amely már születéstől fogva igen jelentősen emelkedett 12,9 mmol/l feletti LDL-C-szinttel, ennek következtében progresszív érlemezéssel és igen korai, akár gyermekkorban megjelenő ISZB, akár miokardiális infarktusz és egyéb lokalizációjú vaszkuláris szövődmények kialakulásával jár. Jellemző az aortabillentyű, illetve a szubvalvuláris aortaszakasz szűkülete, valamint a külső jegyek: tendon vagy tuberosus xanthomák, a xanthelemák és az arcus corneae megjelenése. A becsült prevalencia 1:1 000 000, de a korai halálozás miatt elképzelhető, hogy az előfordulási gyakoriság ennél magasabb (15). A valódi homozigóta esetek, azaz a mindkét DNS-szálon ugyanazon jelölt génben, ugyanolyan típusú patogén mutáció megjelenése mellett ide sorolhatóak az összetett és kettős heterozigóta-formák is, amelyeknél az adott gén eltérő szakaszain, vagy két eltérő jelölt génben alakul ki patogén mutáció, hasonló-

an súlyos klinikai képet hozva létre. A homozigóta-forma gyanúja esetén a genetikai vizsgálat elvégzése mindenképpen indokolt, mivel a statinok, ezetimib- és PCSK9-gátlók mellett, amelyek hatása sokszor elégtelen ezeknél a betegeknek, indokolt lehet egyéb terápiák, a mikroszomális transzferproteint-gátló lomitapid (16) vagy az ApoB100-szintézis-gátló antiszensz oligonukleotid mipomersen alkalmazása (17). A súlyos heterozigóta és a homozigóta esetekben is szükség lehet szelektív LDL-aferezis kezelés alkalmazására, amely különösen nagy jelentőségű lehet FH-s, gyermeket vállaló nőbetegek esetén, akiknél a fenti lipidcsökkentő kezelés alkalmazása kontraindikált (18). Bár a leírtak alapján az FH diagnosztikája egyértelműnek tűnik, mind a homozigóta és heterozigóta, mind a heterozigóta és poligénes esetek átfedést mutathatnak az LDL-C-szintek alapján. Ráadásul a monogénes formára hatások is, amely miatt a csak LDL-C-szintre alapozott diagnosztika szinte lehetetlen (2. ábra) (19). Ezért fontos az FH-s populáción belül is a különösen nagy kardiavaszkuláris kockázatú populáció elkülönítése, bár ennek pontos módszere jelenleg még nem kiforrott (6, 20).

## FAMILIÁRIS DYSBETALIPOPROTEINAEMIA

A kórkép viszonylag gyakori, prevalenciáját 1:5000-re becsülik. A kórkép oka az Apolipoprotein-E (ApoE) génjének polimorfizmusa, ezen belül az  $\epsilon 2/\epsilon 2$  genotípus megjelenése, amely a fehérje konformációjának változása miatt csökkent affinitást mutat a receptorához, ami az összkoleszterin és a trigliceridszint emelkedéséhez vezet. Utóbbit az emelkedett VLDL-szint magyarázza, amelynek aránya az egyéb trigliceridtartalmú részecskékhez képest jelentősen megnő. A kórkép tehát kevert hyperlipidaemiával jár. Jellemző, hogy a tünetek, köztük a tubuloeruptív xanthoma, vagy a palmáris xanthoma, illetve a dyslipidaemia kialakulásához általában egy további, jellemzően szekunder ok, például elhízás vagy cukorbetegség megjelenése is szükséges, így gyermekkorban még nem okoz tüneteket. A kezelés során a szekunder tényezők eliminálása, illetve kezelése mellett az életmódkezelés és a hagyományos lipidcsökkentő gyógyszerek alkalmazása javasolt. Specifikus kezelési módok híján a genetikai vizsgálat elvégzésének szerepe kérdéses (21).

2. ÁBRA: A FAMILIÁRIS HYPERCHOLESTERINAEMIA FENOTÍPUS SPEKTRUMA ÉS MOLEKULÁRIS ETIOLÓGIÁJA



## PRIMER HYPERTRIGLYCERIDAEMIÁK

Míg a hypercholesterinaemia elsősorban az érlelmeszesedés kialakulása miatt lényeges, az emelkedett trigliceridszint az érlelmeszesedés elősegítése mellett egyéb problémákkal is járhat. A jelentős, 10-15 mmol/l feletti trigliceridszint emeli az akut hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának esélyét, valamint extrém esetekben hyperviscositas szindróma kialakulásához vezethet. Emellett a magas trigliceridszint okozta lipaemia diagnosztikai problémát okozhat a laboratóriumi vizsgálatok során, akadályozva egyéb, a klinikum szempontjából fontos paraméter meghatározását (22). A hypercholesterinaemiákhoz hasonlóan a primer eredet elkülönítése hypertriglyceridaemia esetén is a szekunder tényezők kizárásán alapul, ugyanakkor a primer és szekunder formák közötti jelentős átfedés miatt a differenciáldiagnosztika sokszor nehézségekbe ütközik. A szekunder hypertriglyceridaemiát okozó kórképek: diabetes mellitus, alkoholfogyasztás, túlsúly vagy elhízás, zsírmáj-betegség, a kortikoszteroidok, második generációs antipszichotikumok és ösztrogén típusú hormonkészítmények adása, valamint a terhesség esetén sem egyformán súlyosak

a lipideltérések, ami a genetikai hajlam szerepére utal (23). Ugyanakkor a jelentősen emelkedett, 10 mmol/l feletti trigliceridszint, a gyermekkori megjelenés, a terápiára adott csekély válaszkészség, valamint a visszatérő jelleg a primer eredetet valószínűsíti. Eltérően a koleszterinszinttől, a trigliceridszint egy átlagpopulációban jellemzően ferde eloszlást mutat. A csekélyebb eltérésekért itt is génavariációk akár halmozott megjelenése felelhet. Több tucat gén sok ezer variációja hozza létre végül az aktuális trigliceridszintet, amelyre aztán szekunder tényezők rakódhatnak rá. E gének többsége az endothel felszínén a trigliceridben gazdag lipoproteinek lebontásáért felelős lipolitikus komplex fehérjéit kódolja, amelyek közül a legfontosabb a lipoproteinlipáz (LPL) (24). A kiugróan magas trigliceridszintek esetén, ha a szekunder okok kizárhatóak, felmerülhet monogénes eredet is. A monogénes formákon belül is ritka, de súlyos kórkép a familiáris chylomicronaemia.

## FAMILIÁRIS CHYLOMICRONAEMIA

Igen ritka kórkép, becslés prevalenciája korábbi adatok alapján 1:1 000 000 (25), bár utóbbi években,

függően az alkalmazott diagnosztikai kritériumoktól, jóval gyakoribbnak gondolják, a becslés prevalencia akár az 1:5000-et is elérheti (26). A jelentősen emelkedett trigliceridszintet a trigliceridben gazdag kilomikron-részecskék felszaporodása okozza. Ennek kimutatása szérumból lipid-elektroforézissel lehetséges, de a nehezen hozzáférhető, költséges vizsgálat helyett informatív lehet az is, ha a lecentrifugált plazmát egy éjszakára a hűtőszekrényben hagyva fehér, krémes réteg jelenik meg a plazma tetején, jelezvén a kilomikronok nagyszámú jelenlétét (27). A jelentősen emelkedett trigliceridszint hasnyálmirigy-gyulladást okoz, többnyire visszatérő jelleggel. Jellemző már csecsemőkorban a hasi görcsös fájdalom, emésztési zavarok, hányás, hasmenés megjelenése. A hyperviscositas miatt végtagi zsibbadás, fülzúgás, fejfájás, ködös tudatállapot, fáradékonyság, memóriazavar, akár depresszió is kialakulhat. Jellegzetes a bőrön, elsősorban a törzsön az eruptív vagy tubuloeruptív xanthomák, valamint a szemfenéken a lipaemia retinalis kialakulása (28). A kórkép kialakulása az esetek több mint 95%-ában az LPL génjének funkcióvesztő mutációja, amely az enzimaktivitás jelentős csökkenésével jár. Igen ritka az LPL aktivitásához szükséges kofaktor apolipoprotein-C2 vagy -A5, illetve az

3. TÁBLÁZAT: A FAMILIÁRIS CHYLOMICRONAEMIA SZINDRÓMA KÜLÖNBÖZŐ FORMÁI ÉS JELLEGZETESSÉGEI (25)

GÉN	BECSÜLT HOMOZIGÓTA PREVALENCIA	A FEHÉRJE LIPOLÍZISBEN BETÖLTÖTT SZEREPE	KLINIKAI TÜNETEK	MOLEKULÁRIS JELLEMZŐK	A MONOGENES KILOMICRONAEMIAKON BELÜLI ARÁNY %
LPL LIPOPROTEINLIPÁZ	1:1 MILLIÓ	A TRIGLICERID HIDROLÍZISE ÉS PERIFÉRIÁS FELVÉTELE	SÚLYOS ÚJSZÜLÖTT-VAGY GYERMEKKORI CHYLOMICRONAEMIA	JELENTŐSEN CSÖKKENT VAGY HIÁNYZÓ LPL-AKTIVITÁS	95
APOC2 APOLIPOPROTEIN C2	<20 CSALÁD	AZ LPL SZÜKSÉGES KOFAKTORA	SÚLYOS GYERMEK-, ILLETVE SERDÜLŐKORI CHYLOMICRONAEMIA	HIÁNYZÓ VAGY NEM MŰKÖDŐ APOC2	2,5
APOA5 APOLIPOPROTEIN A5	<10 CSALÁD	AZ LDL-AKTIVITÁST FOKOZZA	CHYLOMICRONAEMIA KÉSŐI FELNŐTTKORBAN	HIÁNYZÓ VAGY NEM MŰKÖDŐ APOA5	1,5
GPIHBP1 GLÜKOFOSZFATIDIL INOZITOLHOZ KAPCSOLT HIGH DENSITY LIPOPROTEIN KÖTŐ FEHÉRJE 1	<5 CSALÁD	A KILOMIKRON LPL-HEZ TÖRTÉNŐ KÖTŐDÉSÉT STABILIZÁLJA, AMI ELŐSEGÍTI A LIPOLÍZIST	CHYLOMICRONAEMIA KÉSŐI FELNŐTTKORBAN	HIÁNYZÓ VAGY NEM MŰKÖDŐ GPIHBP1	0,5
LMF1 LIPÁZ ÉRÉSI FAKTOR 1	<5 CSALÁD	A MEGFELELŐ LPL FOLDINGHOZ ÉS EXPRESSZIÓHOZ SZÜKSÉGES CHAPERONE MOLEKULA	CHYLOMICRONAEMIA KÉSŐI FELNŐTTKORBAN	HIÁNYZÓ VAGY NEM MŰKÖDŐ LMF1	0,5

LPL kötődéséhez és éréséhez szükséges GPIHBP1 és LMF1 génmutációja (3. táblázat) (25, 29). Bár a kórkép igen súlyos klinikai következményekkel jár, korábban nem állt rendelkezésre specifikus terápiás lehetőség, és az egyébként trigliceridszint csökkentésére alkalmas hagyományos lipidcsökkentők adására támaszkodtunk (statin, fibrát, ezetimib, omega-3 zsírsavak, niacin). Folyamatban van azonban egy új, apolipoprotein-C3-szintézis-gátló antiszensz oligonukleotid tesztelése (volanesorsen), amely akár 70%-kal lépes csökkenteni a trigliceridszintet ezeknél a betegeknél, így a betegek genetikai vizsgálata terápiás szempontból is indokolt lehet (1, 30). Akut esetben a trigliceridszint azonnali csökkentésére használt módszer a plazmacsere, amely segíthet a hasnyálmirigy-gyulladás kialakulásának kivédésében és a hyperviscositas csökkentésében, de tartós kezelésre sajnos nem alkalmas (31). Bár létezik génterápiás megoldás is: alipogene tiparvovec az igazolt LPL-deficiencia kezelésére, a magas költségek és a lehetséges szövődmények miatt ennek alkalmazása igen limitált (32). Folyamatban van egyéb útvonalon, többek között angiopietin-szerű peptid-3 (ANGPTL3) fehérjét célzó terápiás utak kifejlesztése is (33).

## A LIPIDANYAGCSERE EGYÉB VELESZÜLETETT ZAVARAI

Természetesen számtalan, a koleszterin-anyagcserével összefüggő kórkép ismert az irodalomban, azonban

ezek többnyire igen ritkák, és a specifikus kezelés híján a jelentőségük a mindennapi orvosi gyakorlatban kérdéses. Néhány esetben azonban rendelkezünk hatékony kezelési lehetőséggel, ide tartozik a cerebrotendinosus xanthomatosis.

## CEREBROTENDINOSUS XANTHOMATOSIS (CTX)

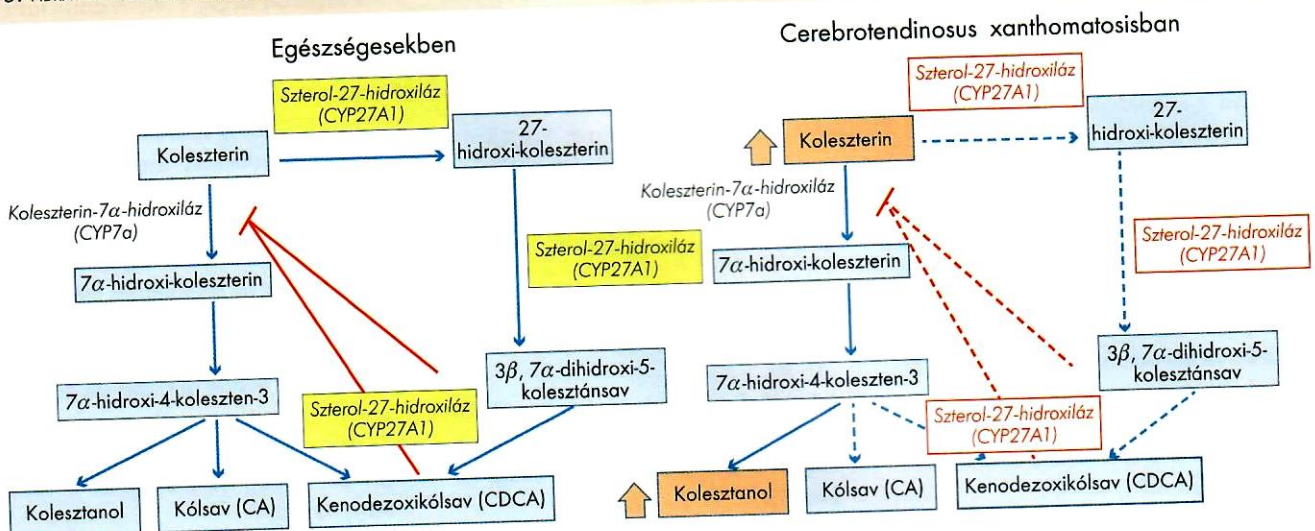
A CTX egy autoszomális, recesszíven öröklődő, ritka, ataxiával, spaszticitással, korai mentális hanyatlással és pszichiátriai tünetekkel járó, neurodegeneratív betegség, amelyet a felszaporodó metabolitok, ezen belül a koleszterin és a kolesztanol agyban és az inakban történő felszaporodása jellemez. A kórkép kialakulásáért az epesavszintézisben részt vevő szterol-27-hidroxiláz (CYP27A1) génjének mutációja felel (34, 35). Szerencsére a CTX ritka betegségnek számít, Európában a prevalenciáját 1,9:100 000-re becsülik, így hazánkban kb. 170 beteggel számolhatunk. A koleszterin CYP27A1 által mediált lebontási zavara miatt nemcsak a koleszterin és a kolesztanol szintje emelkedik, de egyúttal csökken a kolsav és a kenodezoxikolsav szintézise (3. ábra) (36). A betegség tünetei már csecsemőkorban megjelenhetnek hasi görcsök, emésztési zavarok, krónikus hasmenés formájában. A szellemi fejlődés kezdetben megfelelőnek tűnik, de iskoláskorban tanulási és magatartási zavarok alakulhatnak ki. Jellemző a juvenilis katarakta megjelenése a serülőkor elején, majd a betegség előrehalad-

tával mindinkább a neurológiai és pszichiátriai tünetek urolják a klinikai képet. Amennyiben a beteg nem részesül kezelésben, progresszív mentális retardáció, demencia, paranoia, depresszió, perifériás neuropathia, izomatrófia, ataxia, dystonia, parkinsonizmus, az agyi és spinális xanthomák megjelenésével epilepszia és spaszticitás alakul ki. Jellemző a korai érlemezés okozta vaszkuláris betegségek és a tendon xanthomák kialakulása (37). A klinikai kép mellett a diagnosztikát a képalkotó vizsgálatok, ezen belül az MRI (38), valamint a szérumszterol szint mérése segíti (39). Jelentősen emelkedett kolesztanolszint esetén javasolt a genetikai vizsgálat elvégzése, amely a terápia mellett a prenatális diagnosztika szempontjából is jelentőséggel bír. Igazolt esetekben kenodezoxikolsav adásával a progresszió megállítható, időben alkalmazott kezelés esetén a neurológiai tünetek megjelenése késleltethető, vagy akár kivédhető (38). A kezelés statinnal és egyéb tüneti szerekkel egészíthető ki. A kolesztanolszint mérése a diagnosztika mellett a terápia hatékonyságának ellenőrzésére is alkalmas (36).

## KÖVETKEZTETÉSEK

A hyperlipidaemiák igen gyakoriak, amelyek kialakulásában a genetikai tényezőknek jelentős szerep jut. Szerencsére a súlyos, monogénes formák ezen belül ritkák, de a markáns lipideltérések és az ennek következtében kialakuló súlyos szövődmények,

3. ÁBRA: A KOLESZTERINLEBONTÁS ÉLETTANI FOLYAMATA ÉS ZAVARA CEREBROTENDINOSUS XANTHOMATOSIS ESETÉN (36)



valamint a korai halálozási kockázat miatt korai felismerésük és megfelelő kezelésük nagy jelentőséggel bír. Bár a diagnózis többnyire a klinikai képen és a lipidparaméterek vizsgálatán alapul, válogatott esetekben a genetikai vizsgálatok elvégzése szükséges lehet a diagnózis megerősítése, a differenciáldiagnosztikai kérdések megválaszolása és a prenatális diagnosztika

céljából. Különösen fontos a diagnózis azoknál a kórképeknél, amelyek esetén specifikus kezelési lehetőségek állnak rendelkezésünkre. A genetikai vizsgálatok azonban továbbra sem képezik a mindennapi rutinvizsgálatok részét, de indokolt esetben, megfelelő szakemberek (klinikai genetikus, molekuláris biológus) bevonásával segíthetnek javítani e ritka kórképek

ben szenvedő betegek életminőségén és életkilátásain.

#### Köszönetnyilvánítás

A publikáció elkészítését a GINOP-2.3.2-15-2016-00005 számú projekt támogatta. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## IRODALOM

- Collaborators GCoD. Global, regional, and national age–sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017; 390(10100): 1151–1210.
- Goldstein JL, Hazzard WR, Schrott HG, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. I. Lipid levels in 500 survivors of myocardial infarction. *J Clin Invest* 1973; 52(7):1533–1543.
- Ang TW, ten Have H, Solbakk JH, Nys H. United Nations Educational SciCOU. UNESCO Global Ethics Observatory: database on ethics related legislation and guidelines. *J Med Ethics* 2008; 34(10): 738–741.
- Catapano AL, Wiklund O, Society EA. Think Again About Cholesterol Survey. *Atheroscler Suppl* 2015; 20: 1–5.
- Paththinige CS, Sirisena ND, Dissanayake V. Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia – a comprehensive literature review. *Lipids Health Dis* 2017; 16(1): 103.
- Tada H, Nohara A, Kawashiri MA. Monogenic, polygenic, and oligogenic familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2019; 30(4): 300–306.
- Taghizadeh E, Esfehiani RJ, Sahebkar A, et al. Familial combined hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. *IUBMB Life* 2019; 71(9): 1221–1229.
- Di Taranto MD, Giacobbe C, Fortunato G. Familial hypercholesterolemia: A complex genetic disease with variable phenotypes. *Eur J Med Genet* 2019; 103831.
- Fouchier SW, Dall'ing–Thie GM, Meijers JC, et al. Mutations in STAP1 are associated with autosomal dominant hypercholesterolemia. *Circ Res* 2014; 115(6): 552–555.
- Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, et al. A novel type of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis* 2011; 219(2): 663–666.
- Bowman FL, Molster CM, Lister KJ, et al. Identifying Perceptions and Preferences of the General Public Concerning Universal Screening of Children for Familial Hypercholesterolemia. *Public Health Genomics* 2019; 22(1–2): 25–35.
- Wiegman A. Lipid Screening, Action, and Follow-up in Children and Adolescents. *Curr Cardiol Rep* 2018; 20(9): 80.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol* 2004; 160(5): 407–420.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188.
- Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. *Eur Heart J* 2015; 36(9): 560–565.
- Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single–arm, open–label, phase 3 study. *Lancet* 2013; 381(9860): 40–46.
- Akdim F, Stroes ES, Sijbrands EJ, et al. Efficacy and safety of mipomersen, an antisense inhibitor of apolipoprotein B, in hypercholesterolemic subjects receiving stable statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(15): 1611–1618.
- Blaha M, Lanska M, Blaha V, Boudys L, Zak P. Pregnancy in homozygous familial hypercholesterolemia—Importance of LDL–apheresis. *Atheroscler Suppl* 2015; 18: 134–139.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(6): 662–680.
- Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic Versus Monogenic Causes of Hypercholesterolemia Ascertained Clinically. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36(12): 2439–2445.
- Koopal C, Marais AD, Visseren FL. Familial dysbetalipoproteinemia: an underdiagnosed lipid disorder. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2017; 24(2): 133–139.
- Pejic RN, Lee DT. Hypertriglyceridemia. *J Am Board Fam Med* 2006; 19(3): 310–316.
- Rygiel K. Hypertriglyceridemia – Common Causes, Prevention and Treatment Strategies. *Curr Cardiol Rev* 2018; 14(1): 67–76.
- Dron JS, Wang J, Cao H, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol* 2019; 13(1): 80–88.
- Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev* 2015; 36(1): 131–147.
- Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(6): 352–362.
- McNeely S, Seatter K, Yuhaniak J, Kashyap ML. The 16-hour-standing test and lipoprotein electrophoresis compared for detection of chylomicrons in plasma. *Clin Chem* 1981; 27(5): 731–732.
- Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial Chylomicronemia Syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridemia. *J Intern Med* 2019; doi: 10.1111/joim.13016.
- Ariza MJ, Rioja J, Ibarretxe D, et al. Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol* 2018; 12(6): 1482–1492.
- Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. *Drugs Today (Barc)* 2018; 54(12): 721–735.
- Costantini N, Mameli A, Marongiu F. Plasmapheresis for Preventing Complication of Hypertriglyceridemia: A Case Report and Review of Literature. *Am J Ther* 2016; 23(1): e288–291.
- Wierzbicki AS, Viljoen A. Alipogene tiparvovec: gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(1): 7–10.
- Chaudhry R, Viljoen A, Wierzbicki AS. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018; 11(6): 589–598.
- Cali JJ, Hsieh CL, Francke U, Russell DW. Mutations in the bile acid biosynthetic enzyme sterol 27–hydroxylase underlie cerebrotendinous xanthomatosis. *J Biol Chem* 1991; 266(12): 7779–7783.
- Salen G, Steiner RD. Epidemiology, diagnosis, and treatment of cerebrotendinous xanthomatosis (CTX). *J Inher Metab Dis* 2017; 40(6): 771–781.
- Varga VE, Katkó M, Harangi J, et al. Egy ritka, veleszületett neurodegeneratív betegség: a cerebrotendinosus xanthomatosis laboratóriumi diagnosztikája. *Orv Hetil* 2014; 155(21): 811–816.
- Cruysberg JR, Wevers RA, van Engelen BG, Pinckers A, van Sprecken A, Tolboom JJ. Ocular and systemic manifestations of cerebrotendinous xanthomatosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 120(5): 597–604.
- Berginer VM, Berginer J, Korczyn AD, Tadmor R. Magnetic resonance imaging in cerebrotendinous xanthomatosis: a prospective clinical and neuroradiological study. *J Neuro Sci* 1994; 122(1): 102–108.
- Ahmida HS, Bertucci P, Franzò L, et al. Simultaneous determination of plasmatic phytosterols and cholesterol precursors using gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS) with selective ion monitoring (SIM). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 842(1): 43–47.