

# Vzácné dyslipidemie, od fenotypu ke genotypu a léčbě: konsensus pracovní skupiny Evropské společnosti pro aterosklerózu

Robert A Hegele, Jan Borén, Henry N Ginsberg, Marcello Arca, Maurizio Averna, Christoph J Binder, Laura Calabresi, M John Chapman, Marina Cuchel, Arnold von Eckardstein, Ruth Frikke-Schmidt, Daniel Gaudet, G Kees Hovingh, Florian Kronenberg, Dieter Lütjohann, Klaus G Parhofer, Frederick J Raal, Kausik K Ray, Alan T Remaley, Jane K Stock, Erik S Stroes, Lale Tokgözoğlu, Alberico L Catapano

Sekvenování genomu a genové terapie jsou slibnými strategiemi, které by měly zkvalitnit péči o pacienty se vzácnými poruchami lipoproteinů a souvisejícími dyslipidemiemi. V praxi je však běžné „poddagnostikování“ a nedostačující léčba zejména z důvodu významné interindividuální variability v genetické příčině i výsledném fenotypu. Evropská společnost pro aterosklerózu tedy jmenovala pracovní skupinu, aby vypracovala praktická klinická doporučení zaměřená na pacienty s extrémními (nízkými nebo vysokými) plazmatickými koncentracemi cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě, triglyceridů nebo cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě. Tato doporučení rovněž reflektují nedostatek kvalitních dat o prevalenci a důsledcích těchto onemocnění. Pro zlepšení opatření v péči o pacienty se vzácnými dyslipidemiemi jsou nutné rozsáhlejší registry.

## Úvod

Co je vzácné onemocnění? Univerzální definice je obtížná, avšak průměrně se celková prevalence vzácného onemocnění odhaduje na 40–50 případů na 100 000 lidí podle rozdílů v definici v jednotlivých zemích [1]. Kriteria používaná regulačními úřady v Evropě a USA jsou rovněž v souladu s tímto odhadem (tab. 1) [2,3].

Ačkoliv jednotlivé vzácné onemocnění postihuje nízký počet lidí, všechna vzácná onemocnění společně představují značnou zátěž pro zdravotnictví. Vzhledem k více než 7 000 dodnes identifikovaných vzácných onemocnění je postižen přibližně jeden z 12 lidí neboli přibližně 36 miliónů lidí v Evropě (a kumulativně přibližně 500 miliónů lidí na světě) [4]. Správný postup léčby pro snížení této zátěže je tedy naprosto zásadní pro kliniky, plátce i politiky. Pacienti a jejich rodiny často podstupují dlouhý diagnostický proces, než se zjistí správná diagnóza [5]. Protože více než 80 % vzácných onemocnění má genetickou příčinu, má vyšetření genomu naprosto zásadní roli v diagnostice a léčbě i při vývoji nových terapií.

Pokroky v oblasti vzácných dyslipidemií společně s klesající cenou za sekvenování genomu a bioinformatiku umožňují použít při léčbě těchto pacientů přístupy personalizované medicíny. Klinická praxe však často zůstává pozadu. Toto zpoždění lze vysvětlit několika faktory, jako jsou nedostatek kvalitních informací o prevalenci těchto onemocnění, interindividuální variabilita fenotypu a nejistota ohledně relativní důležitosti fenotypu versus genotypu při poskytování zdravotní péče. Další překážkou pro stanovení diagnózy je skutečnost, že genetické varianty s malým efektem mohou společně ovlivnit vyjádření fenotypu v rámci polygenního působení [6]. Všechny tyto faktory komplikují diagnostiku, léčbu a přístup k léčbě vzácných dyslipidemií.

Cílem tohoto konsensu pracovní skupiny Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) je vyřešit tyto nejistoty poskytnutím vysvětlení základní patofyziologie a praktického klinického doporučení pro vzácné dyslipidemie spojené s extrémními hladinami (nízkými i vysokými) cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL), triglyceridů, nebo cholesterolu v lipoproteinech o vysoké hustotě (HDL). Ačkoli má genetické testování v definitivní diagnóze zásadní roli, klinický postup určuje převážně vyjádřený fenotyp.

## Přehled vzácných poruch lipoproteinů

Jako extrémní biochemická odchylka s, nebo bez tělesných příznaků, je definováno nejméně 25 monogenních dyslipidemií, které obvykle odpovídají vzorci autosomálně dominantní, kodominantní, nebo recesivní dědičnosti [7]. Tyto poruchy jsou způsobeny vzácnými mutacemi postihujícími celkem 23 genů (tab. 2), na které cílí diagnostická sekvenace DNA (tzv. pan-dyslipidemické panely) [7] a podle nichž jsou definovány bioinformatické parametry pro stanovení profilu variant z výsledků sekvenování celého exomu nebo genomu. Mutace různých genů mohou příležitostně způsobit stejný fenotyp (např. dominantní formu familiární hypercholesterolemie), a naopak protichůdné mutace stejného genu (ztráta funkce versus zvýšení aktivity) mohou způsobit opačné fenotypy (např. mutace *APOB* a *PCSK9* způsobující buď vysoké, nebo nízké koncentrace LDL-cholesterolu). Obr. 1 schematicky zobrazuje metabolismus lipoproteinů zacílený na produkty genů, které způsobují monogenní dyslipidemie.

## Poruchy spojené s LDL

Lipoproteiny obsahující apolipoprotein B zahrnují LDL, lipoproteiny se střední hustotou [IDL], včetně těch, které odpovídají zbytkům lipoproteinů s velmi nízkou husto-

Lancet Diabetes Endocrinol 2019

Published Online  
September 30, 2019  
[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30264-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30264-5)

Department of Medicine and Roberts Research Institute, Schulich School of Medicine and Dentistry, Western University, London, ON, Canada (Prof R A Hegele MD);

Department of Molecular and Clinical Medicine, University of Gothenburg and Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden (Prof J Borén MD);

Department of Medicine, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY, USA (Prof H N Ginsberg MD);

Department of Internal Medicine and Allied Sciences, Center for Rare Disorders of Lipid Metabolism, Sapienza University of Rome, Rome, Italy (M Arca MD);

Department of Health Promotion Sciences Maternal and Infantile Care, Internal Medicine and Medical Specialties, University of Palermo, Palermo, Italy (Prof M Averna MD);

Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria (Prof C J Binder MD);

Centro Grossi Paoletti, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy (Prof L Calabresi PhD);

National Institute for Health and Medical Research (INSERM), Sorbonne University and Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France (Prof M J Chapman DSc);

Division of Translational Medicine and Human Genetics, Department of Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA (M Cuchel MD);

Institute of Clinical Chemistry, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland (Prof A von Eckardstein MD);

Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Science, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark (Prof R Frikke-Schmidt MD);

Department of Clinical Medicine, Faculty of Health and Medical Science, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark (Prof R Frikke-Schmidt MD);

	definice	případy/ 100 000 osob
Evropská léková agentura [2]	život ohrožující nebo chronicky oslabující stav, který postihuje ≤ 5 na 10 000 lidí v EU	50
Úřad pro kontrolu potravin a léků [3]	jakékoliv onemocnění nebo stav, které buď postihuje < 200 000 lidí v USA, nebo postihuje > 200 000 lidí v USA a nedá se důvodně předpokládat, že náklady za vývoj léku této poruchy a jeho uvedení na trh v USA budou vyrovnány prodejem tohoto léku v USA	64

Tab. 1 | Definice vzácného onemocnění podle úřadů v Evropě a USA

Department of Clinical Biochemistry, Rigshospitalet Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark (Prof R Frikke-Schmidt); Clinical Lipidology and Rare Lipid Disorders Unit, Community Genomic Medicine Center, Department of Medicine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada (Prof D Gaudet MD); ECOGENE, Clinical and Translational Research Center (Prof D Gaudet); and Lipid Clinic, Chicoutimi Hospital, Chicoutimi, QC, Canada (Prof D Gaudet); Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, Netherlands (Prof G K Hovingh MD, Prof E S Stroes MD); Division of Genetic Epidemiology, Department of Medical Genetics, Molecular and Clinical Pharmacology, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria (Prof F Kronenberg MD); Institute of Clinical Chemistry and Clinical Pharmacology, University Hospital Bonn, Bonn, Germany (D Lütjohann PhD); Medizinische Klinik IV-Grosshadern, University of Munich, Munich, Germany (Prof K G Parhofer MD); Carbohydrate and Lipid Metabolism Research Unit, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Parktown, Johannesburg, South Africa (Prof F J Raal MD); Imperial Centre for Cardiovascular Disease Prevention, Department of Primary Care and Public Health, Imperial College London, London, UK (Prof K K Ray MD); Lipoprotein Metabolism Section, Translational Vascular Medicine Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA (Prof A T Remaley MD); European Atherosclerosis Society, Gothenburg, Sweden (J K Stock PhD); Department of Cardiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey (Prof L Tokgözoğlu MD); Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy (Prof A L Catapano PhD); and IRCCS MultiMedica, Milan, Italy (Prof A L Catapano)

Correspondence to: Prof Robert A Hegele, Roberts Research Institute, Western University, London, ON N6A 5C1, Canada hegele@roberts.ca

	dědičnost	gen	chromozom	označení podle MIM
<b>↑ LDL-cholesterol (hyperbetalipoproteinemie)</b>				
familiární hypercholesterolemie	ACD	<i>LDLR</i>	19p13	143890, 606945
familiární defekt apolipoproteinů B100	ACD	<i>APOB</i>	2p24	144010, 615558, 107730
autosomálně dominantní hypercholesterolemie subtyp 3	ACD	<i>PCSK9</i>	1p32	603776, 607786
autosomálně recesivní hypercholesterolemie	AR	<i>LDLRAP1</i>	1p35	603813, 605747
sitosterolemie (fytoosterolemie)	AR	<i>ABCG5</i>	2p21	210250, 605459
sitosterolemie (fytoosterolemie)	AR	<i>ABCG8</i>	2p21	210250, 605460
atypická dominantní hypercholesterolemie	AD	<i>APOE</i>	19q13	107741
deficit kyselých lyzozomálních lipázů	AR	<i>LIPA</i>	10q23	278000, 613497
<b>↓ LDL-cholesterol (hypobetalipoproteinemie)</b>				
abetalipoproteinemie	AR	<i>MTTP</i>	4q23	200100, 157147
homozygotní hypobetalipoproteinemie	ACD	<i>APOB</i>	2p24	144010, 615558, 107730
choroba z retence chylomikronů (Andersonova nemoc)	AR	<i>SAR1B</i>	5q31	246700, 607690
familiární kombinovaná hypolipidemie	ACD	<i>ANGPTL3</i>	1p31	605019, 604774
deficit PCSK9	ACD	<i>PCSK9</i>	1p32	605019, 607786
<b>↑ triglyceridy</b>				
monogenní chylomikronemie (dříve typ 1 HLP)				
deficit LPL	AR	<i>LPL</i>	8p22	609708, 238600
deficit apolipoproteinů CII	AR	<i>APOC2</i>	19q13	207750, 608083
deficit apolipoproteinů AV	AR	<i>APOA5</i>	11q23	145750, 144650, 606368
deficit faktoru maturace lipázů 1	AR	<i>LMF1</i>	16p13	246650, 611761
deficit GPIIIBP1	AR	<i>GPIIIBP1</i>	8q24	612757, 615947
tranzitorní infantilní hypertriglyceridemie	AR	<i>GPD1</i>	12q13	614480, 138420
dysbetalipoproteinemie (dříve typ 3 hyperlipoproteinemie)	komplexní	<i>APOE</i>	19q13	107741, 617347
<b>↓ HDL-cholesterol (hypofalipoproteinemie)</b>				
Tangierova choroba	ACD	<i>ABCA1</i>	9q31	205400, 600046
deficit apolipoproteinů AI	ACD	<i>APOA1</i>	11q23	604091, 107680
deficit LCAT; nemoc rybiho oka	ACD	<i>LCAT</i>	16q22	245900, 136120, 606967
<b>↑ HDL-cholesterol (hyperalipoproteinemie)</b>				
deficit transportního proteinu esterů cholesterolu	ACD	<i>CEPT</i>	16q13	143470, 118470
deficit scavengerového receptoru typu BI	ACD	<i>SCARB1</i>	12q24	610762, 601040
deficit jaterní lipázy	AR	<i>LIPC</i>	15q21	614025, 151670

**ABCA1** – gen kódující transportní protein rodiny ABC (ATP-binding cassette) typ A1 **ABCG5** – gen kódující transportní protein rodiny ABC (ATP-binding cassette) typ G5 **ABCG8** – gen kódující transportní protein rodiny ABC (ATP-binding cassette) typ G8 **ACD** – autosomálně kodominantní (znamená, že heterozygoti mají abnormální fenotyp zhruba poloviční oproti homozygotům) **AD** – autosomálně dominantní **ANGPTL3** – gen kódující protein 3 podobný angiotensinogenu **APOA2** – gen kódující apolipoprotein A1 **APOA5** – gen kódující apolipoprotein AV **APOB** – gen kódující apolipoprotein B **APOC2** – gen kódující apolipoprotein CII **APOE** – gen kódující apolipoprotein E **AR** – autosomálně recesivní **CETP** – gen kódující transportní protein esterů cholesterolu **GPD1** – gen kódující glycerol-3-fosfát dehydrogenázu 1 **GPIIIBP1** – gen kódující protein 1 vázající HDL ukotvený na glykosylfosfatidylinositolu **HLP** – hyperlipoproteinemie **LCAT** – lecitin cholesterol acyl transferáza **LCAT** – gen kódující LCAT **LDLR** – gen kódující receptor pro lipoproteiny s nízkou hustotou **LDLRAP1** – gen kódující adaptorový protein 1 receptoru pro lipoproteiny o nízké hustotě **LIPA** – gen kódující lyzozomální kyselou lipázu **LIPC** – gen kódující jaterní lipázu **LPL** – gen kódující lipoproteinovou lipázu **LMF1** – gen kódující faktor maturace lipázů 1 **MIM** – Mendelian Inheritance in Man **MTTP** – gen kódující mikrosomální triglyceridový transportní protein **PCSK9** – gen kódující proprotein konvertázu subtilizin/kexin typu 9 **SAR1B** – gen kódující GTP vazebný protein **SAR1b** **SCARB1** – gen kódující scavengerový receptor BI

Tab. 2 | Monogenní poruchy lipoproteinů podle fenotypu

tou [VLDL], VLDL, chylomikrony a jejich zbytkové částice a lipoprotein (a). Všechny jsou proaterogenní a mají klíčovou roli při transportu cholesterolu a triglyceridů v cirkulaci [8]. Tyto částice byly dříve označovány podle elektroforetické pohyblivosti jako třída beta a pre-beta.

### Poruchy charakterizované velmi vysokou hladinou LDL-cholesterolu

#### Patofyziologie

Hyperbetalipoproteinemie je určujícím znakem pro několik vzácných dyslipidemií se značně zvýšenou hladinou LDL-cholesterolu nebo apolipoproteinů B100. Tyto stavy vyplývají převážně z narušení interakce mezi LDL-částicí a LDL-receptorem. Výslednou klinickou poruchou je familiární hypercholesterolemie, při které je zá-

sadní vadou zpožděná clearance LDL z plazmy, což vede k hypercholesterolemii, tělesným příznakům (včetně arcus cornealis, xantelazmat a šlachových xantomů; obr. 2) a, pokud se neléčí, předčasnému aterosklerotickému kardiovaskulárnímu onemocnění [9].

O diagnostice a léčbě familiární hypercholesterolemie již byla vypracována řada komplexních přehledových článků [9,10]. Heterozygotní familiární hypercholesterolemie je nejčastější dědičná metabolická porucha, která způsobuje aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění, a postihuje asi 1 z 200–250 lidí [9,10]. Protože heterozygotní familiární hypercholesterolemie není vzácná porucha (podle evropských i americkými definic tohoto pojmu), nebudeme se jí v tomto konsensu podrobně věnovat. Naproti tomu homozygotní familiární hyper-

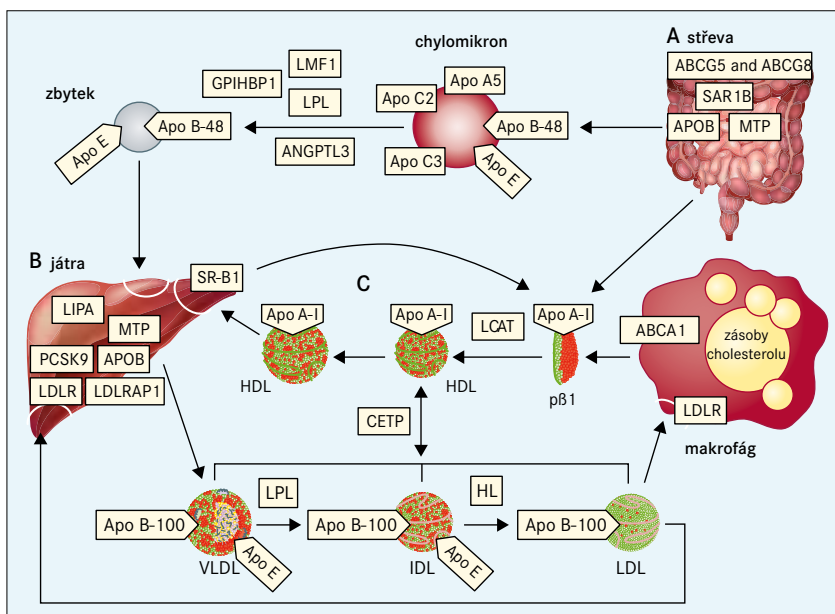
cholesterolemie je velmi vzácné onemocnění, které postihuje přibližně 1 ze 160 000–300 000 lidí na celém světě [11].

Familiární hypercholesterolemie je autosomálně dominantní porucha. Většina jedinců s geneticky potvrzenou heterozygotní familiární hypercholesterolemií má 1, respektive 2 mutované alely genu *LDLR*, což vede k defektní nebo nulové funkci LDL-receptoru. Heterozygotní mutace v jiných genech, včetně *APOB* a *PCSK9*, vysvětlují méně než 10 % případů heterozygotní familiární hypercholesterolemie a 2 mutované alely těchto genů a *LDLRAP1* (také nazývané autosomálně recesivní hypercholesterolemie – ARH) způsobují fenotyp, který se podobá homozygotní familiární hypercholesterolemií [11,12].

V genu *LDLR* bylo identifikováno více než 2 300 jedinečných mutací způsobujících familiární hypercholesterolemii [13]. Z mutací *APOB* je nejčastěji pozorována Arg3527Gln (záměna argininu na glutaminu na pozici 3527), která narušuje interakci apolipoproteinu B s LDL-receptorem [14]. Asi 50 dalších pravděpodobně patogenních mutací *APOB* vede k hyperlipidemii [13]. Mnohé z těchto mutací postihují arginin v doméně, která se váže na receptor a je kódována především exonem 26 [14]. U pacientů s familiární hypercholesterolemií bylo hlášeno více než 30 mutací v genu kódujícím proprotein konvertázu subtilizin/kexin typu 9 (*PCSK9*) způsobujících zvýšení funkce tohoto enzymu; dohromady však tyto mutace představují méně než 1 % všech případů familiární hypercholesterolemie [15]. Dalším potenciálně kauzálním genem byl *STAP1*. Dokud se však neobjeví přesvědčivější data, nebudou velmi vzácné mutace v tomto genu považovány za příčinu familiární hypercholesterolemie. V poslední řadě, nejméně 20 % pacientů odeslaných do specializované péče lipidologa se suspektní heterozygotní familiární hypercholesterolemií nese polygenní predispozici k vysokým hladinám LDL-cholesterolu [16]. Podrobná diskuse o polygenní etiologii dyslipidemií je nad rámec tohoto konsensu; na toto téma jsou k dispozici jiné práce [6,17].

### Klinický obraz a diagnóza

Vzhledem k poslání tohoto konsensu se zaměříme na pacienty s extrémně zvýšenými hladinami LDL-cholesterolu, zvláště na homozygotní familiární hypercholesterolemii (obr. 3), která je velmi vzácná. Historicky hladina LDL-cholesterolu vyšší než 8 mmol/l (> 300 mg/dl) při léčbě nebo hladina LDL-cholesterolu vyšší než 10 mmol/l (> 400 mg/dl) bez léčby spolu se zřejmými kožními nebo šlachovými xantomy před dosažením věku 10 let byly dostatečným důvodem pro stanovení diagnózy homozygotní familiární hypercholesterolemie. Nyní víme, že klinický obraz se může lišit zejména z důvodu genetické heterogeneity familiární hypercholesterolemie [11]. Diagnóza se stále primárně opírá o klinické vyšetření; užitečné jsou bodovací systémy stejně jako cílené sekvenování DNA, jestliže prokáže bialelické patogenní mutace v příslušných genech. Pacienti s homozygotní familiární hypercholesterolemií mají nejčastěji patogenní mutace v genu *LDLR*, obvykle 2 různé mutace (složený heterozygot) nebo, vzácněji, stejnou mutaci (jednoduchý nebo pravý homozygot) [11,17]. Závažnost zvýšení plazmatického LDL-cholesterolu a klinické projevy závisí nejen na genu, který je příčinou tohoto stavu, ale i na typu mutace, ačkoliv exi-



Obr. 1 | Metabolismus lipidů se zaměřením na příčiny vzácných dyslipidemií

Lipoproteiny obsahující apolipoprotein B vznikají ve střevě (A) a játrech (B). Tkáňově specifické modifikace RNA *APOB* vedou k syntéze buď kratšího apolipoproteinu B48 (ve střevě), nebo apolipoproteinu B100 v celé délce (v játrech), které působí jako lešení pro sestavení částice. Exogenní mastné kyseliny a steroly z potravy jsou aktivně absorbovány; rostlinné steroly jsou ihned navraceny zpět do lumen střeva prostřednictvím transportérů *ABCG5* a *ABCG8*. Exogenní a endogenní (tj. nově syntetizované) lipidy jsou uvnitř enterocyty, resp. hepatocyty umístěny do prekurzoru lipoproteinu prostřednictvím *MTP*, který ještě během translace katalyzuje přenos triglyceridů ke vznikajícímu apolipoproteinu B48 nebo B100 během sestavování chylomikronů v enterocytech nebo VLDL-částic v hepatocytech. Formace chylomikronů vyžaduje také *SAR1B*. Po průchodu střevní lymfatickou tkání vstupují chylomikrony do oběhu, kde jsou obsažené triglyceridy hydrolyzovány *LPL*, čímž dojde k doplňování mastných kyselin do okolních tkání. *LMF1* je intracelulární chaperon potřebný pro sekreci *LPL*, zatímco *GPIIIBP1* stabilizuje *LPL* na povrchu endotelu. Apolipoprotein CII a apolipoprotein AV podporují aktivitu *LPL*, zatímco apolipoprotein CIII a *ANGPTL3* inhibují aktivitu *LPL*. Remodelované menší zbytky lipoproteinů jsou odstraněny prostřednictvím receptorů přes apolipoprotein E. Cirkulující VLDL bohatý na triglyceridy podobně prochází hydrolyzou zprostředkovanou *LPL* (s podobnými vztahy k interakčním molekulám, není zobrazeno) za vzniku menšího IDL, který je dále zpracován *HL* za vzniku LDL bohatého na cholesterol, který obdobně dodává cholesterol do periferních buněk. Některé LDL jsou nakonec katabolizovány přes jaterní *LDLR*. Protože apolipoprotein B100 jako jediný obsahuje doménu s vazbou na receptor, je zároveň ligandem pro *LDLR* [6]. Komplex LDL-LDLR je internalizován a prochází dobře popsáným procesem, který vyžaduje *LDLRAP1*. Obsah LDL se v lyzosomech degraduje pomocí *LIPA*, uvolňuje se cholesterol, je potlačena intracelulární syntéza cholesterolu a stimulována esterifikace. *LDLR* se mohou opakovaně recyklovat na povrch buňky, což je proces, který je ukončen *PCSK9*. Lipidy z LDL jsou v lyzosomech degradovány *LIPA*. Reverzní transport cholesterolu je uveden na (C). Apolipoprotein AI vytvářený játry a střevem je primárním proteinem částic HDL. *ABCA1* je ubikvitárně exprimován a přenáší fosfatidylcholin a neesterifikovaný cholesterol z plazmatické membrány na apolipoprotein AI s nízkým obsahem lipidů nebo  $\beta\beta$ -HDL a malé částice HDL.  $\beta\beta$ -HDL se transformuje na malou diskovitou částici, čímž se stává cílem pro *LCAT*, která je aktivována apolipoproteinem AI, používá jako substrát fosfatidylcholin a neesterifikovaný cholesterol a generuje estery cholesterolu. Estery cholesterolu odvozené od *LCAT* se přenášejí prostřednictvím *CETP* na VLDL a LDL, nebo jsou přímo přenášeny do jater prostřednictvím *SR-B1*.

**ABCA1** – transportní protein rodiny ABC (ATP-binding cassette) typ A1 **ABCG5** – transportní protein rodiny ABC (ATP-binding cassette) typ 5 **ABCG8** – transportní protein rodiny ABC (ATP-binding cassette) typ 8 **ANGPTL3** – protein 3 podobný angiopeptinu **Apo** – apolipoprotein **CETP** – transportní protein esterů cholesterolu **GPIIIBP1** – protein 1 vázající HDL ukotvený na glykosylfosfatidylinositolu **HL** – jaterní lipáza **IDL** – lipoprotein se střední hustotou **LCAT** – lecitin cholesterol acyl transferáza **LDLR** – jaterní receptor LDL **LDLRAP1** – LDL receptor-adaptorový protein **LIPA** – lyzosomalní kyselá lipáza **LMF1** – faktor maturace lipázy 1 **LPL** – lipoproteinová lipáza **MTP** – mikrosomální triglyceridový transportní protein  **$\beta\beta$**  – prebeta1-HDL **PCSK9** – proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9 **SAR1B** – SAR1 homolog B GTPázy *SR-B1* – scavengerový receptor

stuje i značná interindividuální variabilita [11,17]. Protože pro riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění je klíčovým faktorem individuální hladina LDL-cholesterolu, a nikoliv typ mutace, měla by se podle ní řídit i intenzita léčby [11].

Jiné vzácné dyslipidemie mohou mít klinický obraz podobný homozygotní familiární hypercholesterolemií, i když obvykle s nižšími hladinami LDL-cholesterolu (obr. 3).  $\beta$ -sitosterolemie (fytoosterolemie), autosomálně recesivní porucha způsobená mutacemi v genech *ABCG5* a *ABCG8*, které kódují transportní proteiny rodiny ABC (ATP binding cassette) podrodiny G, typu 5, respektive 8, vede k retenci necholesterolových sterolů a je charakterizována atypickou xantomatózou se zvýšenou koncentrací rostlinných sterolů a stanolů (fytosterolů) s i bez

zvýšené hladiny LDL-cholesterolu a s proměnlivou náchylností k časnému aterosklerotickému kardiovaskulárnímu onemocnění (obr. 2). Velmi příležitostně jsou některé mírnější případy zvýšeného LDL-cholesterolu se současnou hepatosplenomegalií a s proměnlivými koncentracemi triglyceridů výsledkem deficitu lyzozomální kyselý lipázy (nazývaného také onemocněním z ukládání esterů cholesterolu nebo u pediatrických pacientů Wolmanova choroba), což je autosomálně recesivní porucha genu *LIPA* [18]. Definitivní diagnóza se u těchto vzácných poruch stanoví pomocí sekvenování DNA.

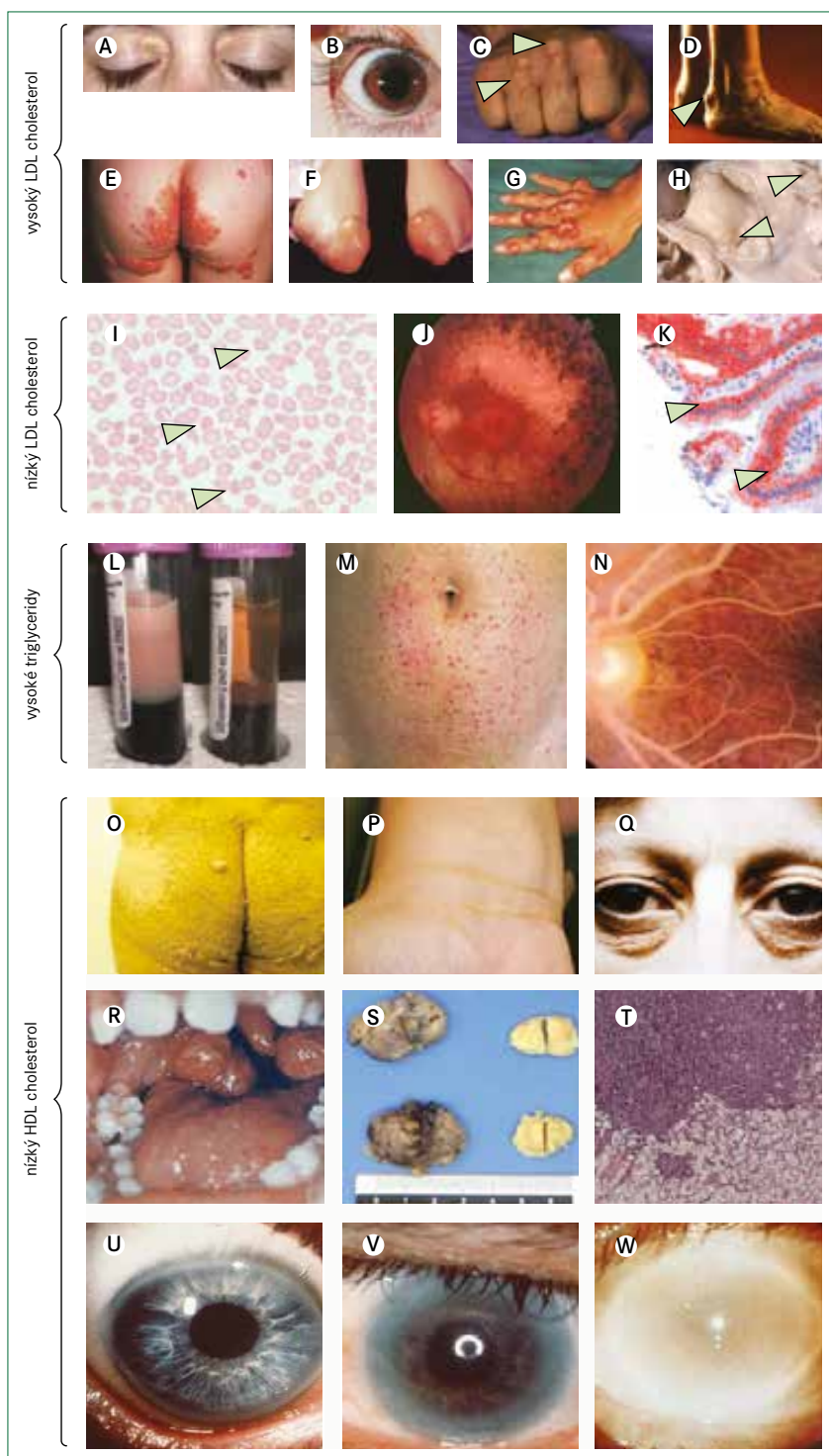
### Současná a budoucí léčba

Léčba homozygotní familiární hypercholesterolemie vychází z algoritmů pro heterozygotní familiární hypercho-

lesterolemii, které jsou dobře zavedené a obvykle kromě diety a úpravy životního stylu zahrnují také kombinaci maximálně tolerovaného statinu, ezetimibu a inhibitoru PCSK9 [9–11]. U homozygotní familiární hypercholesterolemie je navíc zásadní aferéza lipoproteinů vzhledem k závažnosti zvýšení LDL-cholesterolu, velkému riziku aterosklerózy a refrakternosti vůči jiným způsobům léčby [11,19]. Volbu léčebné strategie u homozygotní familiární hypercholesterolemie může ovlivnit výsledek genetického testování, protože monoklonální protilátka proti PCSK9 evolokumab je neúčinná u pacientů se 2 nulovými mutacemi *LDLR*, ale může být účinná v přítomnosti mutací *LDLR* s částečně zachovanou funkcí receptoru. Protilátky proti PCSK9 jsou účinné, jsou-li přítomny bialelické mutace *PCSK9* způsobující zvýšení funkce proteinu (obr. 3) [20]. Další doplňkovou terapeutickou možností u pacientů s homozygotní familiární hypercholesteremií je perorální inhibitor mikrosomálního triglyceridového transportního proteinu lomitapid [21,22]. Účinnost této léčby je maximalizována dodržováním nízkotučné stravy (< 20 % energie získané z tuku) s dávkováním mimo dobu jídla, aby se minimalizovaly gastrointestinální příznaky; v důsledku mechanismu účinku se však může objevit jaterní steatóza. Mipomersen, antisense oligonukleotid apolipoproteinu B 2. generace, byl k dispozici v USA až do května 2018, kdy byl prodej přerušen pro obavy o bezpečnost pro zvýšení jaterních transamináz a jaterní steatózu. V Evropě mipomersen schválen nebyl. Evinakumab (monoklonální protilátka proti ANGPTL3) a genová terapie *LDLR* by mohly mít terapeutický potenciál jako doplňková léčba [22,23]. Ojedinele lze u pacientů s homozygotní familiární hypercholesteremií zvážit transplantaci jater [11]. Pokud je diagnostikována sitosterolemie, léčba se významně liší: aferéza není nutná a hyperlipidemie často dobře reaguje na snížení příjmu sterolu v potravě a na léčbu ezetimibem nebo sekvestrany žlučových kyselin [24]. Pokud je diagnostikována deficece lyzozomální kyselý lipázy, léčba zahrnuje substituci enzymu infuzí sebelipázy alfa [25].

### Obr. 2 | Klinický nálezy u vybraných vzácných dyslipidemií

(A–H) Poruchy s vysokou hladinou LDL-cholesterolu: familiární hypercholesterolemie: (A) xantelazmata; (B) arcus cornealis u 5leté dívky s homozygotní familiární hypercholesteremií (C) šlachové xantomy na extenzorech (šipky) (D) xantomatóza v oblasti Achillovy šlachy (šipka) (E) zvýšené planární xantomy u homozygotní familiární hypercholesterolemie (F) tubero-eruptivní xantomy v oblasti lokte u homozygotní familiární hypercholesterolemie (G) těžká tuberózní xantomatóza na ruku u pacienta s autosomálně recesivní hypercholesteremií (H) post-mortem disekovaná oblast aortální chlopně 5leté dívky se sitosteremií prokazující závažnou aterosklerózu uvnitř bílé linky a ucpaná ústí koronárních tepen (šipky) (I–K) Syndrom s nízkou hladinou LDL-cholesterolu: (I) akantocyty (šipky) na stěru periferní krve (abetalipoproteinemie nebo homozygotní hypobetalipoproteinemie) (J) atypická retinitis pigmentosa při oftalmoskopii (abetalipoproteinemie nebo homozygotní hypobetalipoproteinemie) (K) tukem naplněné enterocyty (šipky) v mikroskopu při červeném barvení triglyceridů (jak lze pozorovat u abetalipoproteinemie, homozygotní hypobetalipoproteinemie nebo choroby z retence chylomikronů) (L–N) Poruchy s vysokou hladinou triglyceridů: monogenní chylomikronemie (L) lipemická plazma vlevo (normální plazma vpravo) (M) eruptivní xantomy na břiše (N) lipaemia retinalis při oftalmoskopii (O–W) Poruchy s nízkou hladinou HDL-cholesterolu: (O–Q) planární xantomy u pacientů s deficitem apolipoproteinu AI; (R–T) zvětšené mandle u pacientů s Tangierovou chorobou (U–W) na věku závislá progresse opacit rohovky u pacientů s deficitem lecitin-cholesterol acyltransferázy. Podobné opacit lze pozorovat u pacientů s deficitem apolipoproteinu AI, kteří jsou homozygoty nebo hemizygoty pro strukturální odchylku apolipoproteinu AI. Obrázky B, E–H a M jsou reprodukovány z Davignon a Dufour [101] se svolením Clinical Publishing. Obrázky B, C a D jsou reprodukovány z Genest et al se svolením Elsevier [102]. Obrázek J je reprodukován z Hamel [103]. Obrázek K je reprodukován z Sassolas et al [104]. Obrázky L a N jsou reprodukovány z Yuan et al se svolením CMAJ [105]. Obrázky O a P jsou reprodukovány ze Santos et al [79] se svolením Elsevier. Obrázky S a T jsou reprodukovány z Ravesloot et al [106] se svolením Elsevier. Všechny ostatní obrázky jsou z vlastní sbírky autorů.



Léčba lidí s homozygotní familiární hypercholesterolemií si zaslouží zvážení celé řady dalších okolností souvisejících s genetickým poradenstvím, kaskádovým screeningem k identifikaci rodinných příslušníků postižených heterozygotní familiární hypercholesterolemií a u žen opatření týkající se antikoncepce a těhotenství. Další informace jsou k dispozici v jiných přehledových článcích [9–11].

### Poruchy charakterizované velmi nízkou hladinou LDL-cholesterolu

Jako primární hypobetalipoproteinemie se označuje skupina dyslipidemií charakterizovaných velmi nízkou nebo nulovou koncentrací LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B v plazmě. Další lipidy a lipoproteiny mohou být také změněny podle genu a závažnosti mutace, nebo mutací (tab. 2), které jsou příčinou [26,27].

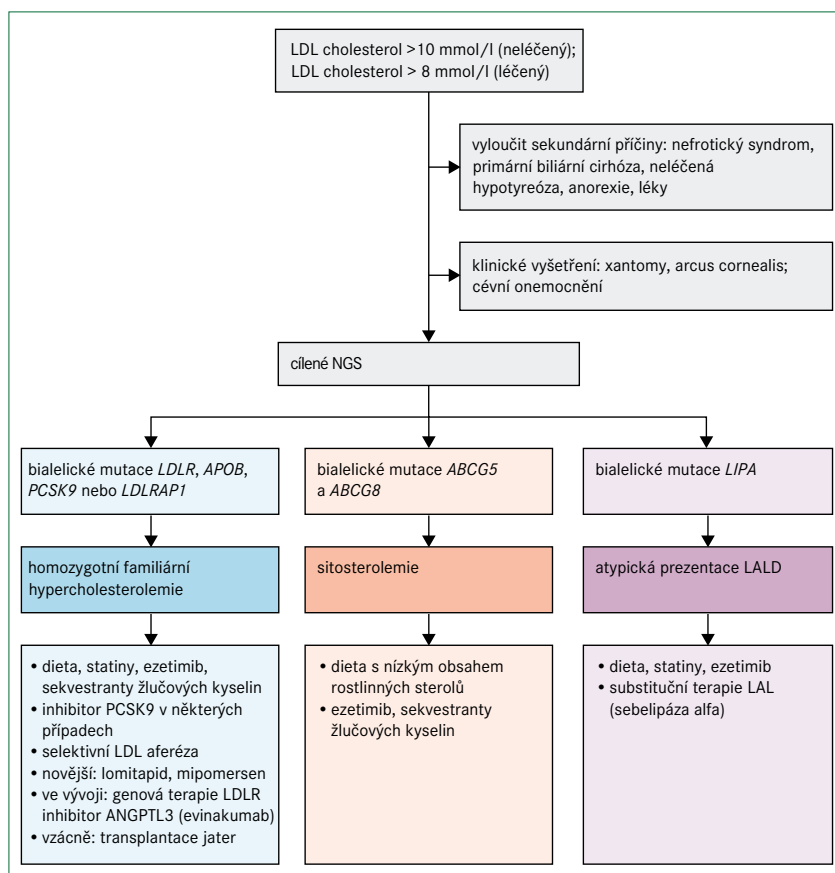
### Patofyziologie

Hypobetalipoproteinemie může vzniknout v důsledku snížené produkce nebo zvýšeného katabolizmu lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B. Mutace se ztrátou funkce v genu *MTTP*, kódujícím mikrosomální triglyceridový transportní protein (MTP), způsobují abetalipoproteinemii (nazývanou také Bassenův–Kornzweigův syndrom), autosomálně recesivní poruchu, charakterizovanou absencí produkce VLDL a chylomikronů, což vede k neměřitelným plazmatickým hladinám LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B a velmi nízké hladině triglyceridů a celkového cholesterolu (< 0,33 mmol/l) [28]. Dosud bylo popsáno více než 30 různých mutací spojených se ztrátou funkce v genu *MTTP*, z nichž všechny zásadně narušují schopnost lipidů vázat se do nově vznikajících lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B [28].

Homozygotní familiární hypobetalipoproteinemie (FHBL) klinicky připomíná abetalipoproteinemii. FHBL je autosomálně kodominantní porucha zahrnující gen *APOB* a je charakterizována velmi nízkými koncentracemi apolipoproteinu B (nižšími než 5. percentil pro věk a pohlaví) a LDL-cholesterolu (obvykle < 1,0 mmol/l) [29]. Na rozdíl od mutací ovlivňujících vazbu na LDL-receptor, které způsobují opačný fenotyp (tj. familiární hypercholesterolemii), mutace v *APOB* způsobující FHBL narušují integritu lipoproteinových částic. Více než 60 různých patogenních mutací v *APOB* mimo doménu vázající se k receptoru je spojeno se strukturálními defekty proteinu, často se sekrecí zkrácených forem apolipoproteinu B (např. apolipoprotein B9 [což odpovídá 9 % celé délky proteinu] až apolipoprotein B89 [což odpovídá 89 % celé délky proteinu]), sníženou sekrecí VLDL a zvýšeným katabolizmem VLDL a LDL, což vede ke snížení koncentrací cholesterolu a triglyceridů v oběhu [30–32]. Jinou příčinou primární hypobetalipoproteinemie mohou být mutace spojené se ztrátou funkce v *SAR1B*, genu kódujícím Sar1 homolog B GTPázy, v *ANGPTL3*, genu kódujícím protein 3 podobný angiopoietinu, a *PCSK9*. Bialelické mutace v *SAR1B* způsobují autosomálně recesivní chorobu z retence chylomikronů (známá také jako Andersonova choroba), která se projevuje selháním sekrece chylomikronů z enterocytů, ačkoliv přesná příčina přesně známa není (tab. 2) [34,35]. V poslední řadě více než 30 různých mutací spojených se ztrátou funkce v *PCSK9* vede ke snížení lyzozomální degradace LDL-receptoru a jeho zvýšené recyklaci na buněčný povrch, což vede ke zvýšenému katabolizmu částic LDL, čímž se snižuje koncentrace LDL-cholesterolu v plazmě [15].

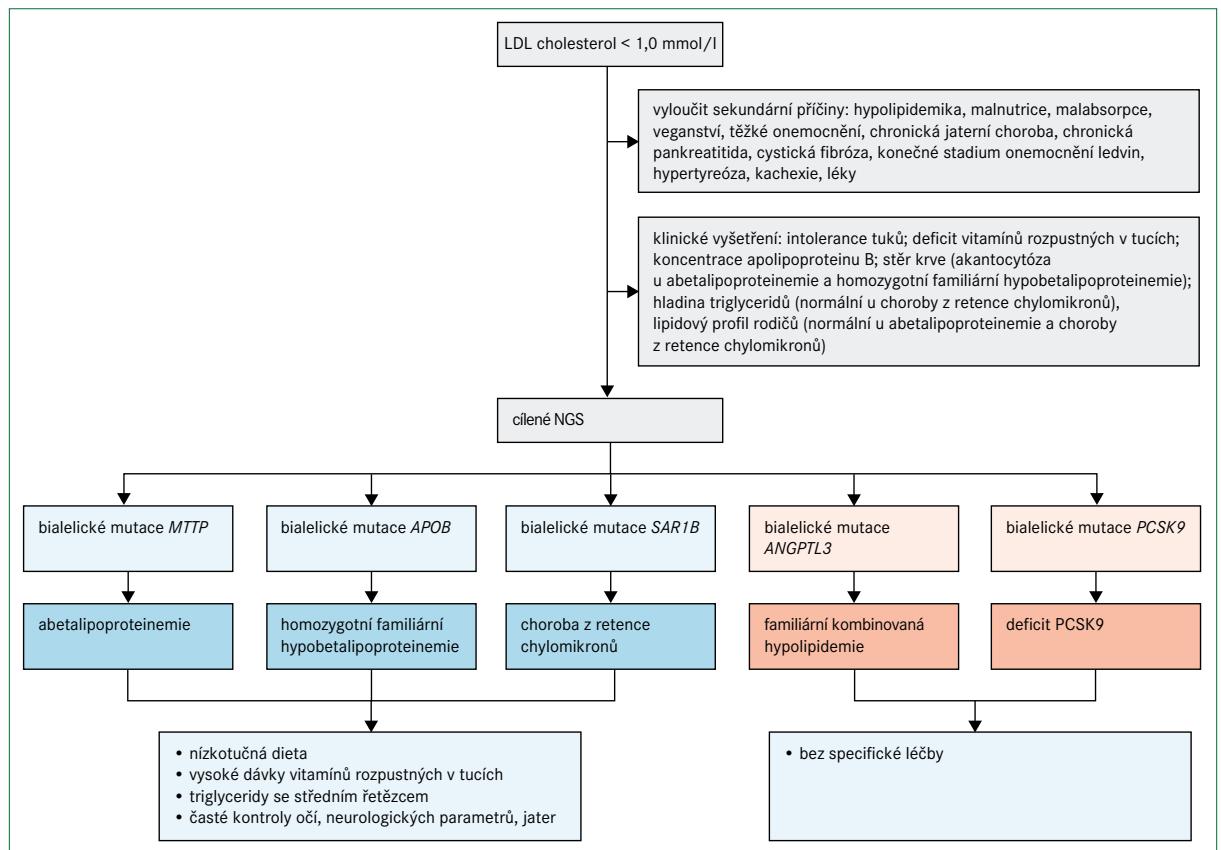
### Klinický obraz a diagnóza

Obr. 4 popisuje algoritmus pro diagnostiku a léčebný postup poruch charakterizovaných velmi nízkými koncentracemi LDL-cholesterolu. Abetalipoproteinemie a homozygotní FHBL jsou spojeny s nedetekovatelnými koncentracemi LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B při přímém vyšetření, koncentrace triglyceridů jsou velmi nízké a téměř veškerý cholesterol v plazmě je transportován částicemi HDL. Protože exogenní vitaminy rozpustné v tucích jsou absorbovány prostřednictvím chylomikronů a transportovány prostřednictvím lipoproteinů obsahujících apolipoprotein B, poruchy abetalipoproteinemie, homozygotní FHBL a choroba z retence chylomikronů vedou k závažným deficiencím vitaminů rozpustných v tucích. Klinické projevy (obr. 2) zahrnují akantocytózu s mírnou anémií od narození, malabsorpci tuků a poruchu růstu v raném dětství; pozdější projevy deficitu vitaminů rozpustných v tucích jsou šeroslepost, atypická retinitis pigmentosa, osteomalacie nebo křivice, příznaky zadních provazců, spinocerebelární ataxie, periferní neuropatie a prodloužený protrombinový čas (nebo INR – mezinárodní normalizovaný poměr/International Normalised Ratio) [28,29,33]. Obě onemocnění lze odlišit podle toho, že heterozygotní rodiče pacientů s homozygotní FHBL mají snížené hladiny LDL-cholesterolu, zatímco rodiče pacientů s abetalipoproteinemií mají normální lipidové profily. Pacienti s heterozygotní hypobetalipoproteinemií mají také zvýšené riziko jaterní steatózy, ale součas-



Obr. 3 | Algoritmus pro diagnostickou a léčebnou rozvahu u poruch lipoproteinů s velmi vysokou hladinou LDL cholesterolu

**ABCG5 a ABCG8** – geny kódující transportní proteiny rodiny ABC (ATP-binding cassette) podrodiny G typu 5 a 8 **ANGPTL3** – protein 3 podobný angiopoietinu **APOB** – gen kódující apolipoprotein B **LAL** – lyzozomální kyselá lipáza **LALD** – deficit lyzozomální kyselá lipázy **LDLR** – gen kódující receptor pro lipoprotein s nízkou hustotou **LDLRAP1** – gen kódující adaptorový protein 1 receptoru pro lipoprotein o nízké hustotě **LIPA** – gen kódující lyzozomální kyselou lipázu **NGS** – next generation sequencing – sekvenování nové generace **PCSK9** – gen kódující proteín konvertázu subtilizin/kexin typu 9



Obr. 4 | Algoritmus pro diagnostickou a léčebnou rozvahu u poruch lipoproteinů s velmi nízkou hladinou LDL-cholesterolu

ANGPTL3 – gen kódující protein 3 podobný angiotenzinu APOB – gen kódující apolipoprotein B MTP – gen kódující mikrosomální triglyceridový transportní protein NGS – next generation sequencing – sekvenování nové generace PCSK9 – gen kódující proprotein konvertázu subtilizin/kexin typu 9 SAR1B – gen kódující Sar1 homolog B GTPázy

ně snížené riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění [28].

O chorobě z retence chylomikronů lze uvažovat, jestliže kojeneček neprospívá a přítomná je i těžká malabsorpce se steatoreou a nedostatkem vitamínů rozpustných v tucích [33]. Choroba z retence chylomikronů se projevuje relativně normálními hladinami triglyceridů, absencí apolipoproteinu B48 a chylomikronů po tukové zátěži a méně závažným postižením očí než při abetalipoproteinemii. Heterozygotní rodiče dětí s chorobou z retence chylomikronů mají normální lipidové profily. Naopak heterozygoti pro deficit ANGPTL3 mají hladinu celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů přibližně o 50 % nižší, než je norma, a relativně normální hodnotu HDL-cholesterolu, zatímco homozygoti mají velmi výrazně snížené hladiny celkového cholesterolu, LDL-cholesterolu, triglyceridů i HDL-cholesterolu, ale chybí zde deficiencie vitamínů nebo jiné specifické klinické projevy, a naopak je pravděpodobně přítomný protektivní účinek před aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním [34,35]. Jedinci s bialelickými mutacemi spojenými se ztrátou funkce PCSK9 mají méně snížené koncentrace LDL-cholesterolu než u abetalipoproteinemie, homozygotní FHBL nebo choroby z retence chylomikronů a nemají žádné patologické fenotypové projevy [36]. Diagnóza je potvrzena, pokud jsou funkčně významné mutace detekovány sekvenováním DNA [15]. Při vyšetření pacientů s hypobetalipoproteinemií je nutné vyloučit sekundární příčiny (např. chronické onemocnění jater, chronickou pankreatitidu, cystickou fibrózu, onemocnění ledvin v konečném stadiu, hypertyreózu, kachexii a malabsorpci), obr. 4 [26,27].

### Současná léčba

Včasná diagnóza a léčba jsou nezbytné k prevenci dlouhodobých oftalmologických a neurologických komplikací u pacientů s abetalipoproteinemií, homozygotní FHBL a chorobou z retence chylomikronů. Mezi obecné principy léčby těchto tří onemocnění patří dieta s omezením tuků (s triglyceridy se středním řetězcem nebo bez nich), suplementace esenciálních mastných kyselin a vysoké perorální dávky vitamínů A, D, E a K, což do značné míry umožní korigovat deficiencie pravděpodobně prostřednictvím vstřebávání triglyceridů se středním řetězcem přes portální žílu [26–29]. U nositele bialelických mutací spojených se ztrátou funkce v PCSK9 a ANGPTL3 není vyžadována žádná zvláštní léčba. Heterozygotní příbuzní 1. stupně mají buď normální lipidové profily (u mutací genů MTP a SAR1B), nebo mírnou až střední hypolipidemii (u mutací genů APOB, PCSK9 a ANGPTL3). U pacientů s heterozygotními mutacemi spojenými se ztrátou funkce v APOB se může objevit jaterní steatóza [26–29,37]. Ačkoliv klinické následky a terapie této komplikace nebyly dosud určeny, lze doporučit suplementaci vitamínů rozpustných v tucích pro korekci případných deficiencí. Hypobetalipoproteinemie spojená s mutacemi se ztrátou funkce v ANGPTL3 nebo PCSK9 je naopak zcela benigní, nebo má dokonce i protektivní účinek a nevyžaduje žádnou specifickou léčbu.

### Syndromy s chylomikronemií

Hypertriglyceridemie je definována jako koncentrace triglyceridů nalačno vyšší než 2,0 mmol/l (ačkoli někdy je za prahovou hodnotu považována hladina > 1,7 mmol/l). Závažná hypertriglyceridemie, definovaná jako koncentrace triglyceridů vyšší než 10 mmol/l, postihuje 0,1–0,2 %

populace. Hladiny triglyceridů nalačno zvýšené na tuto úroveň téměř vždy znamenají patologickou přítomnost chylomikronů [38]. Většina jedinců se zjištěnými genetickými příčinami této odchylky má polygenní predispozici definovanou jako akumulace běžných variant s malým individuálním účinkem na koncentraci triglyceridů, nebo heterozygotní vzácnou mutaci se ztrátou funkce s neúplnou penetrancí (nebo více mutací) [39]. Nanejvýš 1–2 % dospělých se závažnou hypertriglyceridemií má monogenní příčinu definovanou jako recesivní (bialelická) vzácná varianta s významným účinkem (tj. buď jednoduchý homozygot, nebo složený heterozygot) v genech podílejících se na regulaci metabolismu lipoproteinů bohatých na triglyceridy [39]. Široce používaný termín syndrom familiární chylomikronemie je synonymum pro námi preferovaný termín monogenní chylomikronemie. Ve srovnání s pacienty, kteří mají mnohem častější multifaktoriální nebo polygenní chylomikronemii, lze u pacientů s monogenní chylomikronemií pozorovat následující: hypertriglyceridemie se objevuje v mladším věku, včetně dětství; menší pravděpodobnost obezity a spíše bez sekundárních faktorů, koncentrace triglyceridů nalačno může překročit 20 mmol/l; vyšší celoživotní riziko rozvoje akutní pankreatitidy (tj. 60–70 % v porovnání s 5–10 % u multifaktoriální chylomikronemie); mnohem nižší koncentrace apolipoproteinu B100 a značná rezistence vůči lékům snižujícím triglyceridy.

### Patofyziologie

Zatímco nadměrná produkce VLDL játry je nejčastější příčinou mírné až střední hypertriglyceridemie, monogenní závažná hypertriglyceridemie je důsledkem silně nebo zcela narušené lipolýzy lipoproteinů bohatých na triglyceridy zprostředkované lipoproteinovou lipázou (LPL), a to zejména velkých chylomikronů nesoucích vysoké množství triglyceridů. Chylomikrony jsou vylučovány střevem po konzumaci jídla s obsahem tuku a z oběhu vymizí po 4–6 hodinách, proto je nelze detekovat nalačno. Vzácné bialelické mutace se ztrátou funkce v *LPL* nebo ve 4 dalších genech kódujících proteiny, které aktivují nebo interagují s *LPL*, jsou považovány za příčinu syndromu familiární chylomikronemie [38]. Příčiny monogenní chylomikronemie shrnuje tab. 2.

### Syndrom monogenní chylomikronemie

Dosud bylo popsáno 5 genů, které se podílejí na katabolismu triglyceridů v chylomikronech a jejichž bialelické mutace spojené se ztrátou funkce jsou příčinnou monogenní chylomikronemie – tj. *LPL* (kódující lipoproteinovou lipázu; *LPL*), *APOC2* (kódující apolipoprotein C-II), *APOA5* (kódující apolipoprotein AV), *LMF1* (kódující faktor maturace lipázy 1, *LMF1*) a *GPIHBP1* (kódující protein 1 ukotvený na glykosylfosfatidylinositolu, vázající HDL, *GPIHBP1*) [38–41]. Všechny tyto proteiny jsou nutné pro lipolýzu chylomikronů a VLDL zprostředkovanou *LPL*. Hladiny VLDL však mohou být normální, nebo nízké, protože sekrece VLDL je řízena převážně triglyceridy, které se do jater dostaly ve zbytcích chylomikronů. Sekrece VLDL může být zvýšena, pokud je přítomen také metabolický syndrom (tj. centrální obezita, inzulinová rezistence a diabetes). Více než 80 % jedinců s monogenní chylomikronemií má bialelické mutace *LPL*, kterých bylo identifikováno více než 100 [38,41].

Apolipoprotein CII je nezbytným koaktivátorem *LPL*. Ačkoliv bialelické mutace spojené se ztrátou funkce *APOC2*

způsobují fenotyp, který je v podstatě totožný s homozygotním deficitem *LPL*, molekulární vyšetření naznačují, že pouze 2–5 % jedinců s monogenní chylomikronemií má bialelické mutace *APOC2* [41]. Podobně vzácná je úplná absence apolipoproteinu AV, o které se předpokládá, že usnadňuje interakci chylomikronů a VLDL s *LPL* na povrchu kapilárního endotelu. Bialelické mutace spojené se ztrátou funkce v *APOA5* se vyskytují u 2–5 % jedinců s monogenní chylomikronemií [41], jejichž fenotyp je podobný deficitu *LPL*, avšak závažnost často závisí na sekundárních faktorech, jako je inzulinová rezistence nebo diabetes.

*LMF1* je protein nezbytný pro správné sestavení a intracelulární přenos nascentní *LPL* a byl identifikován jako příčina kombinovaného deficitu lipáz u myši [42]. Deficit *LMF1* vede k výrazně snížené sekreci *LPL*, což se projevuje těžkou hypertriglyceridemií podobně jako při deficitu *LPL* [42]. Bialelické mutace v *LMF1* představují 1–2 % všech monogenních závažných hypertriglyceridemií [41].

A v poslední řadě *GPIHBP1* přenáší *LPL* nově secernovanou přes kapilární endotel a stabilizuje enzym na povrchu endotelu, na němž interaguje s chylomikrony a VLDL [43]. Bialelické mutace v *GPIHBP1*, včetně rozsáhlých genových delecí, [41,44] způsobující úplný deficit *GPIHBP1*, jsou druhou nejčastější příčinou monogenní chylomikronemie, což odpovídá 5–10 % ze všech případů [41].

Monogenní chylomikronemie má podobnou závažnost v širokém spektru lipidových a metabolických fenotypů spojených s bialelickými mutacemi *LPL*, v porovnání s pacienty s mutacemi ve 4 menších genech [41]. Nadváha nebo inzulinová rezistence fenotyp dále zhoršují [38,41].

### Další navrhované příčiny závažné hypertriglyceridemie

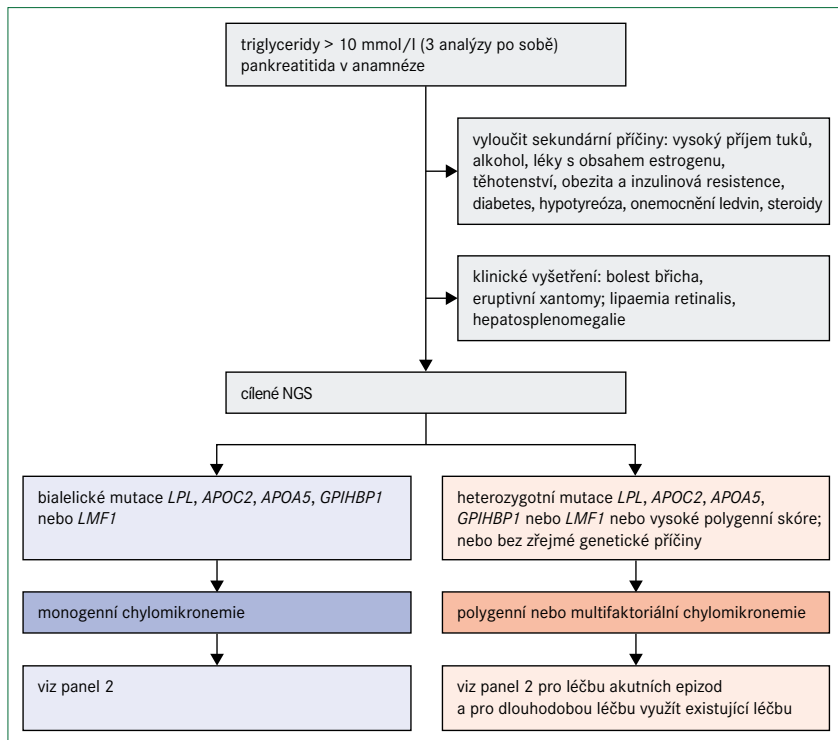
Úplná ztráta aktivity *GPD1* (glycerol-3-fosfát dehydrogenázy 1) byla popsána u tranzitorní infantilní hypertriglyceridemie a pravděpodobně je důsledkem spíše zvýšené jaterní sekrece VLDL triglyceridů než chylomikronů [45]. Mezi další geny, jejichž mutace významně přispívají k těžké hypertriglyceridemii, patří *CREB3L3*, kódující transkripční faktor proteinu H, který se váže na cAMP responzivní element [46], a *GCKR*, kódující regulační protein glukokinázy [47]. Vzácné heterozygotní varianty se ztrátou funkce v těchto genech přispívají k polygenní predispozici, jak je popsáno v následujícím odstavci (Polygenní nebo multifaktoriální chylomikronemie). A konečně závažná hypertriglyceridemie je někdy sekundárním rysem vzácných monogenních forem inzulinové rezistence nebo diabetu, včetně familiárních generalizovaných nebo parciálních lipodystrofií.

### Polygenní nebo multifaktoriální chylomikronemie

Mnoho klinických lékařů věří, že pacienti s těžkou hypertriglyceridemií musí mít monogenní poruchu. Nicméně příčinou závažné hypertriglyceridemie je nejčastěji interakce polygenní predispozice a sekundárních negenetických faktorů [6]. Například ve studii [39] zahrnující 563 pacientů s hladinou triglyceridů nad 10 mmol/l mělo pouze 6 (1,1 %) pacientů bialelické mutace v genech způsobujících monogenní chylomikronemie a 87 (15 %) pacientů bylo heterozygotními přenašeči mutace se ztrátou funkce v jednom z těchto genů oproti pouze 20 (4,0 %) pacientům z celkem 503 pacientů s normolipidemií. Ještě větší počet pacientů s těžkou hypertriglyceridemií má nadměrný

### Panel 1 | Klinické příznaky spojené se syndromy s chylomikronemií

- bolest břicha
- rekurentní akutní pankreatitida
- hepatosplenomegalie
- eruptivní xantomatóza
- lipaemia retinalis
- únava
- ztráta paměti
- deprese
- zvracení a průjem
- proteinurie
- anémie



Obr. 5 | Algoritmus pro diagnostickou rozvahu u závažné hypertriglyceridemie

**APOA5** – gen kódující apolipoprotein AV **APOC2** – gen kódující apolipoprotein CII **GPIIIBP1** – gen kódující protein 1 vázající HDL ukotvený na glykosylfosfatidylinozitolu **LMF1** – gen kódující faktor maturace lipázy 1 **LPL** – gen kódující lipoproteinovou lipázu **NGS** – next generation sequencing – sekvenování nové generace

počet běžných DNA polymorfizmů, z nichž každý zvyšuje koncentraci triglyceridů pouze o zlomek mmol/l. Někteří jedinci náhodou zdědí převahu polymorfizmů zvyšujících hladinu triglyceridů, které kumulativně zvyšují riziko vzniku těžké hyperglyceridemie. Například u pacientů s těžkou hypertriglyceridemií diskutovaných výše došlo u 180 (32 %) z 563 pacientů k extrémní akumulaci 32 běžných variant zvyšujících hladinu triglyceridů oproti 48 (9,5 %) ze 473 pacientů v kontrolní skupině [39]. Tato trojnásobně vyšší náchylnost na hypertriglyceridemii je typická pro polygenní dědičnost; riziko onemocnění u geneticky predisponovaných lidí je zvýšené, ale ne absolutně, protože část zdravých kontrol také nese stejnou genotypovou zátěž. U geneticky predisponovaných jedinců, u kterých se hypertriglyceridemie vyskytla, jsou často přítomny sekundární faktory.

### Klinický obraz

Klinické projevy chylomikronemie shrnuje panel 1 a obr. 2. Těžká hypertriglyceridemie způsobená mutacemi spojenými se ztrátou funkce v 1 z 5 genů, které se podílejí

na lipolýze, se často poprvé objeví už v dětství, dokonce už v kojeneckém věku a často se projevují špatným prospíváním a gastrointestinálními příznaky, jako je bolest břicha a pankreatitida [38]. Lipemický vzorek krve indikuje přítomnost akutní pankreatitidy vyvolané hypertriglyceridemií [38]. U starších dospívajících a dospělých, u kterých se časná pankreatitida neobjevila, může být diagnóza stanovena během rutinního vyšetření krve z jiných důvodů. Akutní pankreatitida může postihnout každého pacienta s koncentrací triglyceridů vyšší než 10 mmol/l. Zatímco relativní riziko je vyšší u monogenní chylomikronemie, v absolutních číslech je pankreatitida navozená hypertriglyceridemií mnohem častěji zjištěna u multifaktoriální nebo polygenní chylomikronemie [48]. Bez ohledu na genetické pozadí, závažnost hypertriglyceridemie (a tedy sklon k rozvoji pankreatitidy) zvyšuje konzumace potravin s vysokým obsahem tuku, alkohol, léky s obsahem estrogenů, těhotenství, obezita a inzulinová rezistence, diabetes, hypotyreóza nebo léky, které zvyšují sekreci VLDL (např. steroidy) [38]. Protože u všech genů platí, že oba rodiče budou heterozygoty, je povinný screening sourozenců postiženého dítěte, přičemž čtvrtina sourozenců bude mít také bialelické nebo homozygotní mutace. Fenotyp heterozygotních rodičů nebo sourozenců se může pohybovat v rozmezí od normálního lipidového profilu až po těžkou hypertriglyceridemii [39].

### Diagnóza a léčba

Diagnóza monogenní chylomikronemie by měla být zvažena v případech, v nichž jsou koncentrace triglyceridů v plazmě vyšší než 10 mmol/l a zejména, když triglyceridy tuto hladinu výrazně překračují (obr. 5). Jak již bylo uvedeno, většina pacientů s takovými koncentracemi triglyceridů má multifaktoriální nebo polygenní chylomikronemii; podíl pacientů s monogenní chylomikronemií může být pouze 1–2 % [39]. Absence sekundárních faktorů a diagnóza ve velmi raném věku naznačují monogenní chylomikronemii, zejména jestliže hypertriglyceridemie způsobí pankreatitidu [48]. Nízké plazmatické hladiny apolipoproteinu B (< 0,75 g/l) mohou pomoci odlišit pacienty s monogenní a multifaktoriální chylomikronemií [48]. Těžká hypertriglyceridemie u sourozence v anamnéze také svědčí pro silný genetický podklad této poruchy. Klíčové však je odlišit monogenní těžkou hypertriglyceridemii od jiných komplexnějších příčin, jako je kombinace heterozygotní plus polygenní predispozice [39,48]. Genetické testování 5 genů zapojených do lipolýzy zprostředkované LPL a polygenní skóre pro hypertriglyceridemii mohou být užitečné pro objasnění genetiké příčiny [7].

Terapie se zaměřuje na konzumaci nízkotučné stravy ideálně s obsahem méně než 10 % kalorií z tuku (panel 2). Dodržování tohoto režimu je však pro většinu pacientů velmi náročné. Použití mastných kyselin se středním řetězcem může poskytnout kalorie a esenciální mastné kyseliny a zároveň zabránit zvýšení koncentrací triglyceridů v plazmě [38]. Fibráty, které zvyšují aktivitu LPL, nejsou obvykle u pacientů s monogenní chylomikronemií prospěšné, ale mohou být účinné u pacientů s polygenní chylomikronemií. Vysoké dávky (4 g) omega-3-mastných kyselin, u nichž bylo prokázáno, že snižují koncentrace VLDL a pravděpodobně sekreci chylomikronů, mohou být účinné také u jedinců s polygenní hypertriglyceridemií. Malé množství přidaného tuku v potravě vyvažuje potenciální účinek této terapie [38].



Během epizody akutní pankreatitidy je úplné hladovění během několika prvních dnů léčby velmi účinné [49]. Důležité jsou i hydratace, analgezie a kontrola sekundárních faktorů; u pacientů s diabetem může být užitečná nitrožilní inzulinová terapie. Ačkoliv se v této situaci někdy doporučuje výměna plazmy, neexistují důkazy o tom, že by došlo ke zlepšení krátkodobých nebo dlouhodobých výsledků v porovnání s konzervativní léčbou [49]. Bez další metabolické léčby se navíc koncentrace triglyceridů rychle znovu obnoví. S možnou výjimkou léčby těžké hypertriglyceridemie způsobené monogenní chylomikronemií během těhotenství [50] se proto použití plazmaferézy nedoporučuje [49].

Limitace dostupných způsobů léčby jsou zřejmé, pacienti s monogenní chylomikronemií mají obvykle koncentrace triglyceridů vyšší než 20 mmol/l, a to i při dodržování správné diety a léčebného postupu. Riziko pankreatitidy je vždy přítomné a zapotřebí jsou účinnější terapie. Léčba ve vývoji včetně biologických látek, které snižují apolipoprotein CIII nebo ANGPTL3, přináší možnost podstatného snížení koncentrací triglyceridů v plazmě u jedinců bez aktivity LPL u monogenních příčin [22]. Riziko trombocytopenie při léčbě monogenní chylomikronemie původním anti-APOC3 antisense přípravkem volanesorsenem je částečně sníženo u anti-APOC3 přípravku nové generace [51]. V Evropě byl volanesorsen schválen v roce 2019. Genová terapie LPL (alipogene tiparovec) byla v Evropě schválena v roce 2012, ale výrobce po roce 2017 neobnovil licenci [22].

### Dysbetalipoproteinemie

Dysbetalipoproteinemie (dříve známá jako choroba širokého  $\beta$  nebo hyperlipoproteinemie typu 3) postihuje 1 až 2 jedince na 20 000 lidí [52]. Triglyceridy i cholesterol jsou proměnlivě zvýšeny v důsledku patologické akumulace lipoproteinů se střední hustotou, neboli zbytků VLDL. Ačkoli se biochemicky podobá smíšené dyslipidemii, dysbetalipoproteinemii lze odlišit měřením koncentrací apolipoproteinu B [53]. Mezi typické klinické nálezy patří palmární a tuberoeruptivní xantomy na loktech a kolenou. Pacienti mají sklon k rozvoji předčasných koronárních onemocnění, a zejména k ischemické chorobě dolních končetin (ICHDK). Většina postižených jedinců jsou homozygoti pro izoformu APOE  $\epsilon_2$ , která kóduje protein s defektní vazbou na LDL-receptor, což vede k akumulaci zbytků chylomikronů s apolipoproteinem B48 v oběhu. Asi 10 % pacientů má v APOE dominantní variantu vzácné mutace se změnou smyslu (missense) s velkým účinkem. Jelikož se tyto genotypy vyskytují i u jedinců s normálním lipidogramem, jsou nutné další přispívající faktory včetně inzulinové rezistence nebo diabetu spolu se sekundárními negenetickými faktory (např. exogenní hormony, špatnou stravu, hypotyreózu, onemocnění ledvin, cukrovku, paraproteinemii, nebo systémovým lupus erythematosus). Při léčbě je důležitá kompenzace sekundárních faktorů a léčba buď statiny, nebo fibráty, nebo obojí.

### Monogenní hypotriglyceridemie

Dosud nebyl objeven žádný gen, který by sám mohl snížit pouze triglyceridy. Tato biochemická odchylka je typicky pouze složkou multisystémových poruch charakterizovaných nízkými až chybějícími lipoproteiny obsahujícími apolipoprotein B, jak jsou popsány výše, jako je abetalipoproteinemie, FHBL a deficit ANGPTL3. Deficit

#### Panel 2 | Léčba syndromů s chylomikronemií dlouhodobá dieta a farmakologická intervence

- adherence k nízkotučné dietě, doporučuje se < 10 % kalorií z tuku (ačkoliv compliance většiny pacientů je špatná)
- vyvarování se alkoholu
- snížení příjmu potravin s vysokým glykemickým indexem
- příjem mastných kyselin se středním řetězcem pro zvýšení přísunu kalorií a rozmanitost diety podávání vysokých dávek (4 g) omega-3-mastných kyselin, ačkoliv je to relativně neúčinné u pacientů s monogenní chylomikronemií
- terapie fibráty, ačkoliv je relativně neúčinná u pacientů s monogenní chylomikronemií

#### během epizod akutní pankreatitidy

- úplné hladovění prvních několik dní s parenterálním podáváním tekutin a analgetik
- inzulin intravenózně pro pacienty s diabetem
- plazmaferéza nebo výměna plazmy se obecně nedoporučuje

#### novější léčba nebo léčba ve vývoji

- genová terapie LPL (alipogen tiparovec)
- anti-APOC3 antisense terapie (volanesorsen; AKCEA-APOCIII-LRx)
- anti-ANGPTL3 terapie (evinakumab; IONIS-ANGPTL3-LRx)

APOC3 se projevuje sníženými triglyceridy, zvýšeným HDL-cholesterolem a sníženým rizikem aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění [54]. Snížené hladiny triglyceridů mají u těchto stavů samy o sobě minimální až žádné klinické důsledky; léčba by se měla řídit obecnými doporučeními pro tyto poruchy.

### Poruchy související s HDL

Plazmatické koncentrace HDL cholesterolu se rutinně v lipidovém panelu měří ze 2 hlavních důvodů: za prvé k odhadu koncentrací LDL-cholesterolu při absenci přímého měření [55] a za druhé k odhadu rizika kardiovaskulárních onemocnění podle důkazů z epidemiologických studií, že nízké koncentrace HDL-cholesterolu jsou spojeny se zvýšeným rizikem aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění [56]. HDL frakce zahrnují historickou třídu elektroforetické pohyblivosti lipoproteinů alfa.

Ačkoli přesná fyziologická role HDL není známa, konvenční přístup se zaměřuje na její přínos při zpětném transportu cholesterolu z makrofágů do jater (obr. 1) [57]. U lidí jsou však k dispozici minimální údaje, že by byl HDL mechanicky spojen s aterosklerózou a kardiovaskulárními příhodami; terapie cílené na HDL ve studiích neuspěly [57,58]. Negativní nález podpořily další práce vycházející z prospektivních kohort z běžné populace [59] a zhodnocení genetické zátěže pacientů s a bez infarktu myokardu [60]. Poznatky z epidemiologických studií pak naznačují složitější souvislost mezi HDL-cholesterolem a rizikem kardiovaskulárních příhod, chronickým onemocněním ledvin, infekcí a předčasným úmrtím, která je spíše ve tvaru písmene J nebo U než inverzní [61–64], s nejnižším rozmezím mezi 1,3–2,4 mmol/l podle pohlaví, etnika a komorbidit. Na základě těchto nových dat již neplatí, že HDL-cholesterol je ochranným faktorem pro celou populaci.

	velmi nízký HDL-cholesterol (< 0,5 mmol/l)	středně nízký HDL-cholesterol (< 0,5–0,9 mmol/l)
další onemocnění	závažná hypertriglyceridemie, nekompensovaný diabetes, selhání jater (akutní jaterní onemocnění, kongestivní poškození jater/pravostranné srdeční selhání, primární biliární jaterní cirhóza), systémový nebo akutní zánět, hematologické onemocnění (akutní lymfoblastická leukémie, myeloidní leukémie, mnohočetný myelom)	střední hypertriglyceridemie, diabetes 2. typu, obezita, chronický zánět, nadbytek růstových hormonů, hyperkortisolismus, chronické onemocnění ledvin
životní styl	nelze aplikovat	kouření, nedostatek pohybu
léky	androgeny (testosteron, anabolika), probukol	tiazidová diuretika, některé betablokátory, antiretrovirotika

Tab. 3 | Sekundární příčiny nízké hladiny HDL-cholesterolu

### Poruchy spojené s nízkým HDL-cholesterolem (hypoalfalipoproteinemie)

HDL-cholesterol má obvykle normální distribuci u žen a mužů s koncentracemi v extrémech buď v důsledku běžných sekundárních příčin (tab. 3), polygenických faktorů [65], nebo vzácných monogenních poruch. V americké studii s 258 252 jedinci, kterým bylo doporučeno vyšetření lipidů, mělo 504 (0,2 %) jedinců hladinu HDL-cholesterolu nižší než 0,52 mmol/l, což bylo způsobeno sekundární příčinou nalezenou u 206 (40 %) účastníků. Z 201 pacientů s identifikovaným genetickým podkladem bylo 14 (7 %) homozygotů, složených nebo dvojitých heterozygotů (tj. monogenních), zatímco 59 (29 %) bylo heterozygotů pro mutace genů *APOA1*, *ABCA1*, *LCAT* nebo *LPL*. U některých ze zbývajících 128 pacientů (64 %) byla možná polygenická predispozice [66].

#### Patofyziologie

##### Deficit apolipoproteinu AI a Tangierova choroba

I přes podobně nízké koncentrace HDL-cholesterolu a apolipoproteinu AI je klinický obraz deficitu apolipoproteinu AI a Tangierovy choroby odlišný v důsledku homozygotních mutací *ABCA1*, což naznačuje jednotlivé a organově specifické účinky *ABCA1* na tvorbu HDL a homeostázy buněčného cholesterolu, jak bylo popsáno i ve studiích na zvířecích modelech [67–69]. Přestože apolipoprotein AI a *ABCA1* v játrech a střevě mají klíčovou roli při produkci HDL, eflux cholesterolu zprostředkovaný *ABCA1* brání vzniku pěnových buněk nezávisle na koncentraci HDL-cholesterolu v plazmě [70].

##### Deficit lecitin-cholesterol acyltransferázy a nemoc rybího oka

Familiární deficit lecitin-cholesterol acyltransferázy (LCAT) se projevuje absencí aktivity LCAT a absencí esterů cholesterolu v plazmě; neesterifikovaný cholesterol se v plazmě hromadí jako lipoprotein X (LpX), abnormální částice bohatá na cholesterol, která je vylučována hlavně retikuloendoteliálním systémem jater a sleziny [71]. U nemoci rybího oka LCAT ztrácí schopnost esterifikovat cholesterol na HDL, ale zachovává si svou aktivitu u LDL, což způsobuje nižší než normální hladinu esterů cholesterolu v plazmě [72].

Patogeneze onemocnění ledvin spojená s familiárním deficitem LCAT není zcela objasněna, ale v nichž poškozuje endotel a cévy [74]. Jak familiární deficit LCAT, tak nemoc rybího oka se projevují nízkou koncentrací HDL-cholesterolu v plazmě a vadným zpětným transportem cholesterolu, a proto lze očekávat zvýšení kardiovaskulárního rizika. Při familiárním deficitu LCAT je však ateroskleróza potlačena. Tento pokles by mohl souviset se za-

chováním eliminace cholesterolu z makrofágů a nižšími koncentracemi LDL-cholesterolu u familiární deficiencie LCAT, ale nikoli u nemoci rybího oka [75].

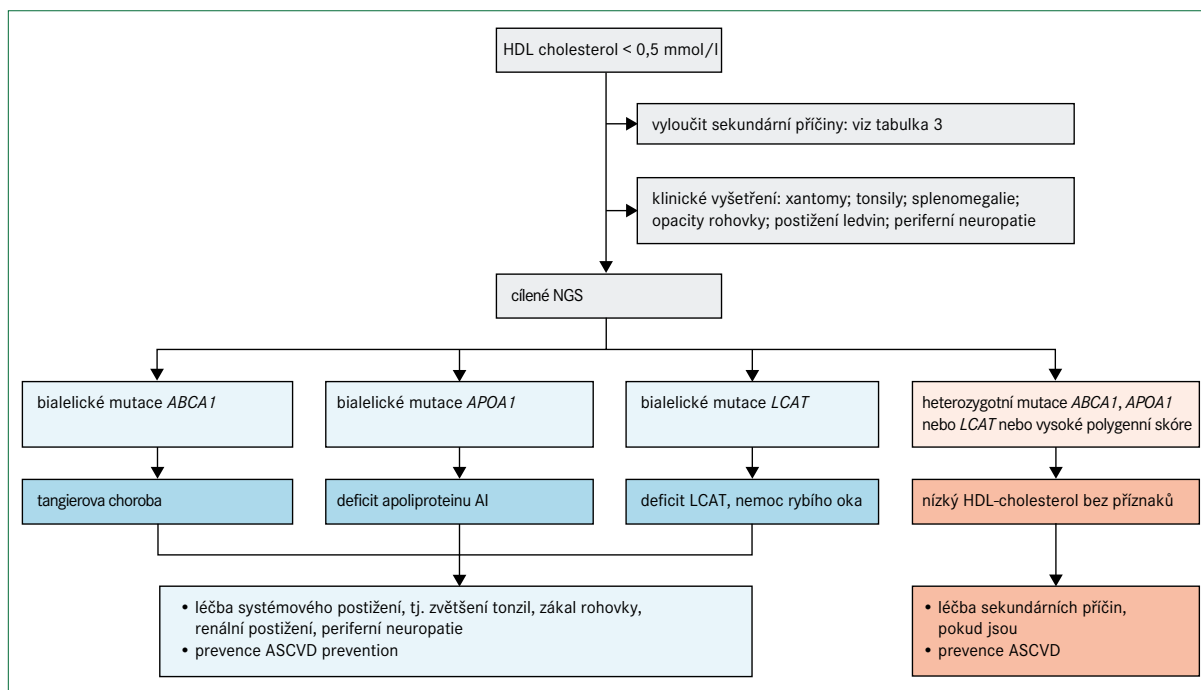
#### Klinický obraz a diagnóza

Obr. 6 uvádí algoritmus pro diagnostiku a léčbu poruch spojených s velmi nízkými hladinami HDL-cholesterolu (tj. < 0,5 mmol/l) při absenci závažné hypertriglyceridemie. Před zvážením genetického podkladu je třeba nejprve vyloučit sekundární příčiny (tab. 3). Obecně se klinicky projevují pouze mutace se ztrátou funkce v homozygotní formě, nebo u složených heterozygotů v genech omezujících rychlost biogeneze HDL, i když existují i výjimky [76]. Specifické klinické příznaky mohou naznačit postup pro určení molekulární diagnózy (obr. 2).

##### Mutace *APOA1*

Bylo popsáno více než 60 různých mutací se změnou smyslu (missense) v *APOA1*, přičemž data ze studie Copenhagen City Heart Study [77] popisují prevalenci heterozygotů přibližně 2,7 případů na 1 000 lidí. I přes nízké koncentrace HDL-cholesterolu jsou heterozygoti obvykle asymptomatictí, ačkoli některé specifické ultra vzácné missense mutace jsou po transthyretinových variantách druhou nejčastější příčinou familiární amyloidózy [76]. Uvádí se, že umístění strukturální změny apolipoproteinu AI určuje místo ukládání amyloidu; ty mutace, které postihují aminoterminální doménu, jsou spojeny hlavně s jaterní a renální amyloidózou, zatímco mutace ovlivňující aminokyseliny 173–178 jsou většinou odpovědné za srdeční, laryngeální a kožní amyloidózu [76,78]. Pouze některé amyloidogenní varianty apolipoproteinu AI jsou spojeny s nízkou koncentrací HDL-cholesterolu; mnoho z nich bylo původně identifikováno imunohistochemickou analýzou amyloidu v postižených orgánech, ačkoli definitivní diagnóza nyní vyžaduje sekvenování genu *APOA1* [7].

Deficit apolipoproteinu AI ve formě homozygotní, nebo jako složený heterozygot byl popsán u méně než 20 pacientů po celém světě a je charakterizován téměř nulovými hodnotami HDL-cholesterolu (< 0,3 mmol/l) a apolipoproteinu AI (< 0,1 g/l) a u většiny jedinců předčasnou ischemickou chorobou srdeční [79–81]. Pacienti se dvěma nulovými alelami mají xantomy, buď jen na očních víčkách, nebo až po celém těle (obr. 2) [79–81]. Pacienti s homozygotní nebo hemizygotní formou s mutacemi se změnou smyslu mají v plazmě reziduální koncentrace strukturálně abnormálního apolipoproteinu AI a může u nich dojít k zákalu rohovky podobně jako u familiárního deficitu LCAT a nemoci rybího oka [79–81]. Tento příznak se však u pacientů s úplným deficitem apolipopro-



Obr. 6 | Algoritmus pro diagnostickou a léčebnou rozvahu u nízkých hladin HDL-cholesterolu (hypofalipoproteinemie)

**ABCA1** – gen kódující transportní protein rodiny ABC (ATP-binding cassette) typ A1 **APOA1** – gen kódující apolipoprotein A1 **ASCVD** – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění **LCAT** – gen kódující lecitin cholesterol acyl transferázu **NGS** – next generation sequencing – sekvenování nové generace

teinu AI neobjevuje vždy, někdy je detekovatelný pouze vyšetřením štěrbinovou lampou [79–81]. Definitivní diagnóza se stanovuje cíleným sekvenováním genu *APOA1*.

#### Tangierova choroba způsobená mutacemi *ABCA1*

Popsáno již bylo více než 170 mutací *ABCA1* s odhadovanou prevalencí heterozygotů v populaci přibližně 3 případy na 1 000 lidí [59]. Diagnóza Tangierovy choroby spočívá v detekci bialelických mutací v *ABCA1* [7,81–83], které způsobují velmi nízké plazmatické koncentrace HDL-cholesterolu a apolipoproteinu AI; v literatuře je popsáno více než 110 případů [81–83]. Klinický obraz je variabilní a souvisí s akumulací cholesterolu v makrofázích v různých orgánech s častými klinickými příznaky, jako jsou velké nažloutlé mandle (obr. 2), periferní neuropatie, splenomegalie, a hepatomegalie [81–83]. Mezi další laboratorní nálezy patří nízký počet krevních destiček, anémie, střední hypertriglyceridemie a nízké koncentrace LDL-cholesterolu [81–83]. Dosud není jasné, zda Tangierova choroba zvyšuje riziko aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění. Navzdory některým zprávám o předčasném infarktu myokardu u jedinců ve věku mezi 40 a 50 lety [81–83], jiní pacienti s Tangierovou chorobou, kteří zemřeli ve věku 60–70 let, neměli při pitvě žádné známky aterosklerózy [84]. Široké věkové rozpětí a zkresení při analýzách komplikují určení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění; nízké koncentrace HDL-cholesterolu nejsou zcela vysvětlující. Zda má na klinický obraz a průběh onemocnění vliv určitá mutace, jiné faktory nebo kombinace obojího dosud není známo. Definitivní diagnóza je stanovena prokázáním bialelických mutací *ABCA1* v sekvenci DNA.

#### Mutace *LCAT* u familiárního deficitu *LCAT* a nemoci rybího oka

Popsáno bylo více než 80 mutací genu *LCAT* [85], ale jejich prevalence v populaci není známa. Diagnóza fami-

liárního deficitu *LCAT* a nemoci rybího oka je založena na biochemických parametrech a je omezena na nositele dvou mutantních alel *LCAT*. Obě poruchy se projevují velmi nízkými plazmatickými koncentracemi HDL-cholesterolu současně s nízkými koncentracemi LDL-cholesterolu a apolipoproteinu B, a to zejména u familiárního deficitu *LCAT* [81,85]. Opacita rohovky je častým projevem (obr. 2) a typicky se poprvé objeví během dospívání. Pacienti s familiárním deficitem *LCAT* mají také často mírnou chronickou normochromní anémii spojenou se zvýšeným počtem retikulocytů. Hlavní příčinou morbidity a mortality u pacientů s familiárním deficitem *LCAT* je onemocnění ledvin s proteinurií a progresivní renální insuficiencí [81,86,87], i když rychlost progresu je nepředvídatelná a variabilní. Definitivní diagnóza je stanovena prokázáním bialelických mutací v *LCAT* v sekvenci DNA.

#### Současná a budoucí léčba

V současnosti není k dispozici žádná specifická léčba deficitu apolipoproteinu AI a Tangierovy choroby; kyselina nikotinová (niacin) nebo fibráty u pacientů s těmito onemocněními hladiny HDL-cholesterolu nezvyšují [88]. Pro léčbu komplikací periferní neuropatie je rovněž minimum možností. Základem ovlivnění rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění je optimální kontrola nad dalšími rizikovými faktory včetně terapie snižující hladinu LDL-cholesterolu. Studie s podáváním infuze syntetického HDL po dobu 6 měsíců u 30 pacientů s deficitem apolipoproteinu AI nebo Tangierovou chorobou; neprokázala žádnou regresi aterosklerózy podle vyšetření pomocí 3-T MRI [89].

Podobně není k dispozici žádná specifická léčba syndromů deficitu *LCAT*. Publikováno bylo podávání inhibitorů enzymu konvertujícího angiotensin a antagonistů receptorů pro angiotenzin II pro snížení proteinurie a progresu onemocnění ledvin [90]. Závažné onemocně-

### Panel 3 | Laboratorní vyšetření pacientů se vzácnými dyslipidemiemi

#### počáteční vyšetření lipidů

- profil lipoproteinů: celkový, LDL- a HDL-cholesterol a triglyceridy
- apolipoproteiny B a AI
- lipoprotein(a)

#### screening na sekundární příčiny dyslipidemie

- diabetes: glukóza nalačno, HbA<sub>1c</sub>
- hypotyreóza: tyreotropní hormon (TSH)
- onemocnění jater: transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza, gama-glutamyl-transferáza
- onemocnění ledvin: kreatinin v séru, albumin v moči, poměr albuminu a kreatininu
- autoimunitní onemocnění: revmatoidní faktor v séru antinukleární protilátky, C-reaktivní protein

#### související abnormality

- hematologické: abnormální morfologie erytrocytů u stavů se sníženou hladinou LDL-cholesterolu a deficitu lecitin-cholesterol-acyltransferázy
- koagulace: prodloužený mezinárodní normalizovaný poměr (INR) u stavů se sníženou hladinou LDL-cholesterolu
- koncentrace vitaminů rozpustných v tucích v séru: snížená u stavů s nízkou hladinou LDL-cholesterolu
- pankreatická lipáza v séru: zvýšené koncentrace u pankreatitid v souvislosti s hypertriglyceridemií
- kardiovaskulární: neinvazivní zobrazení předčasně aterosklerózy koronárních cév, extrakraniálních karotid a periferních tepen u několika poruch
- gastrointestinální a jaterní: ultrasonografie jater pro určení jaterní steatózy při snížené hladině LDL-cholesterolu, hepatosplenomegalie u monogenní chylomikronemie
- oční: retinopatie u stavů se sníženou hladinou LDL-cholesterolu, opacita rohovky u stavů se sníženou hladinou HDL-cholesterolu

#### diagnostický cílený panel sekvenování nebo výběr exomu genů spojených s dyslipidemií

- geny, jejichž mutace jsou příčinou dyslipidemií podle tab. 2

#### specializované biochemické vyšetření lipidů (ne nezbytné, pro potvrzení, nebo pro akademické účely)

- rostlinné steroly v séru nebo plazmě pro potvrzení sitosterolemie
- lipolytické vyšetření plazmy po ošetření heparinem pro potvrzení deficitu lipoproteinové lipázy
- lyzozomální kyselá lipáza v séru nebo plazmě pro potvrzení deficitu lyzozomální kyselá lipázy
- kapacita efluxu cholesterolu v séru u stavů s deficitem HDL-cholesterolu

ni ledvin vyžaduje hemodialýzu a nakonec i transplantaci ledvin, i když tato patologie se často rychle objeví znovu [91]. Po progresi opacity rohovky může být pro obnovení vidění nutná transplantace rohovky. Do budoucna by mohly mít potenciál nové přístupy, jako je enzymová substituční terapie lidským rekombinantním LCAT, nebo malé molekuly zvyšující aktivitu LCAT [92,93]. Po podání infuze rekombinantní LCAT byl u jednoho paci-

### Panel 4 | Webové stránky pro zdravotníky, pacienty a rodiny

- National Organization for Rare Diseases <<https://rarediseases.org>>
- National Institutes of Health Genetics Home Reference <<https://ghr.nlm.nih.gov/condition>>
- Rare Disease Report <<https://www.mdmag.com/specialty/rare-diseases>>
- Orphanet <<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php?lng=EN>>
- Hypercholesterolemia Foundation <<https://thefhfoundation.org>>
- FH Canada <<https://www.fhcanada.net>>
- Heart UK <<https://www.heartuk.org.uk>>

enta pozorován přínos na úrovni plazmatických lipidů, anémie a funkce ledvin [94].

### Hyperalfalipoproteinemie

Hyperalfalipoproteinemie je způsobena mutacemi spojenými se ztrátou funkce v genu *CETP*, kódujícím transportní protein esterů cholesterolu (který zprostředkuje výměnu cholesterolu za triglyceridy a opačně mezi částicemi s apolipoproteinem B a HDL) [57,58], a mutacemi se ztrátou funkce v genu *SRB1* (také známý jako *SCARB1*), kódujícím scavengerový receptor typu BI (SR-BI), což je jaterní receptor, který vychytává HDL pro produkci žluče (obr. 1). U obou příčin je hladina HDL-cholesterolu vyšší než 2,6 mmol/l [95–97]. Mutace obou genů působí kodominantně, přitom heterozygoti mají hladiny HDL-cholesterolu uprostřed mezi normou a homozygotem. Klinický fenotyp a riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění nebylo u deficitu *CETP* přesně určeno a ještě méně informací máme o deficitu SR-BI, ačkoliv u některých pacientů byla popsána adrenální nedostatečnost, dysfunkce trombocytů [97,98] a také zvýšené riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění [98]. Klinické studie, které hodnotily potenciál inhibitorů *CETP* při prevenci kardiovaskulárních příhod byly neprůkazné [99]. Další vzácnou monogenní příčinou hyperalfalipoproteinemie je deficit jaterní lipázy v důsledku bíalelických mutací spojených se ztrátou funkce v genu *LIPC*, což vede ke kombinované dyslipidemii, a to hypercholesterolemii, hypertriglyceridemií a zvýšené koncentraci HDL s abnormálním složením [100]. Někteří z těchto pacientů mají zvýšené riziko aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění, a proto se u nich podávají statiny. V současnosti se nevyvíjí žádná nová léčiva na hyperalfalipoproteinemii, ale terapie se spíše zaměřuje na snížení rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění pomocí současných způsobů léčby.

### Způsob péče o pacienty

Péče o pacienty se vzácnými dyslipidemiemi by měla v ideálním případě probíhat ve specializovaném centru (např. tam, kde je k dispozici aferéza, pokud bude třeba). Péči by měl poskytovat zkušený lékař jako atestovaný lipidolog, endokrinolog, kardiolog, gastroenterolog nebo lékař primární péče. Odeslání pacienta k vyšetření a sledování jinou specializací je vhodné – např. oftalmolog pro pacienty s abetalipoproteinemií, FHBL, chorobou z retence chylomikronů nebo nemoci rybího oka; neurolog pro pacienty s abetalipoproteinemií, FHBL, chorobou z retence chylomikronů nebo Tangierovou chorobou; otolaryn-

indikace	mechanismus účinku	stadium vývoje	schválení
lomitapid	homozygotní familiární hypercholesterolemie	perorální inhibitor MTP	schváleno v Severní Americe, Evropě, Latinské Americe a Asii
mipomersen	homozygotní familiární hypercholesterolemie	anti- <i>APOB</i> antisense oligonukleotid	schváleno v USA a Japonsku; prodej pozastaven v USA 2018
AAV8.TBG.hLDLR (RGX-501)	homozygotní familiární hypercholesterolemie	<i>LDLR</i> genová terapie	Fáze 1 a 2
evinakumab	homozygotní familiární hypercholesterolemie, monogenní chylomikronemie	protilátka proti ANGPTL3	fáze 2 a 3
alipogen tiparvovek	monogenní chylomikronemie	<i>LPL</i> genová terapie	vývoj pozastaven
volanesorsen	monogenní chylomikronemie	anti- <i>APOC3</i> antisense oligonukleotid	schváleno v Evropě
CSL-112 a CER-001	nízký HDL-cholesterol	infuze syntetického APOA1	fáze 3
ACP-501	deficit LCAT	rekombinantní LCAT	fáze 1 a 2
sebelipáza alfa	deficit LAL	substituce LAL	schváleno v Severní Americe, Evropě, Latinské Americe a Asii

ANGPTL3 – protein 3 podobný angiopoietinu APOA1 – apolipoprotein AI APOB – apolipoprotein B APOC3 – apolipoprotein CIII HoFH – homozygotní familiární hypercholesterolemie LAL – lyzozomální kyselá lipáza LCAT – lecitin cholesterol acyl transferáza LDLR – LDL receptor LPL – lipoproteinová lipáza MTP – mikrosomální triglyceridový transportní protein

**Tab. 4 | Nová léčiva pro vybrané vzácné dyslipidemie podle indikace**

golog pro pacienty s Tangierovou chorobou; a nefrolog pro pacienty s deficitem LCAT. Dětem by měla být poskytována péče od pediatra se zaměřením na dyslipidemie. Laboratorní vyšetření pacientů se vzácnými dyslipidemiemi je shrnuto v panelu 3. Webové stránky s informacemi pro poskytovatele péče a pacienty jsou uvedeny v panelu 4.

## Závěr

Pokroky ve výzkumu genomu umožní v budoucnu využít výhody personalizované medicíny v léčbě vzácných dyslipidemií. Diagnóza založená na vyšetření DNA bude velmi rychlá a u vzácných dyslipidemií mnohem přesnější než předchozí diagnostická vyšetření (např. vyšetření aktivity enzymu nebo transportních proteinů z plazmy nebo ex vivo vyšetření aktivity receptoru, nebo efluxu cholesterolu). Až na několik výjimek (např. heterozygotní a homozygotní familiární hypercholesterolemie a monogenní chylomikronemie) neexistuje dosud žádný důkaz, že by diagnóza založená na vyšetření DNA byla určující nebo měla vliv na způsob terapie. Léčba pacientů s těmito vzácnými onemocněními se řídí zejména klinickými a biochemickými symptomy, přičemž možnosti léčby a přístupy vycházejí z observačních studií malých kohort pacientů a extrapolací rozsáhlejších studií. Nové způsoby léčby zacílené na klíčové molekulární dráhy byly nedávno schváleny nebo jsou pro vzácné dyslipidemie ve vývoji (tab. 4). V současnosti představuje u všech těchto poruch léčba založená na důkazech vzhledem k jejich nízké četnosti a interindividuální variabilitě příčin a exprese fenotypu výzvu pro kliniky. Tento konsensus pracovní skupiny EAS poskytuje snadno přístupné klinické doporučení pro lékaře, kteří usilují o zlepšení diagnostiky a zahájení příslušné léčby.

Pracovní skupina však identifikovala několik dosud nevyřešených problémů, jako jsou praktické obtíže v souvislosti s technologiemi a náklady a přístup k diagnostickým modalitám a nově vyvíjeným terapiím. Klíčovou slabinou je nedostatek informací o těchto poruchách, zejména s ohledem na prevalenci, patofyziologii a výsledný stav, jakož i absence účinných způsobů léčby jednotlivých

## Strategie hledání a kritéria výběru

Zdroje pro toto review byly identifikovány vyhledáváním v databázi PubMed článků publikovaných od 1. ledna 2000 do 21. června 2019 za použití termínů pro vyhledávání „rare lipoprotein disorder“, „rare disease“, „dyslipidemia“ v kombinaci termíny „low-density lipoprotein cholesterol“, „triglycerides“, „high-density lipoprotein cholesterol“, „monogenic“, „polygenic“, „management“ a „diagnosis“. Relevantní články byly identifikovány také prohledáváním citací u nalezených publikací. V úvahu byly vzaty články, které byly nalezeny tímto způsobem a relevantní citované publikace. Zahrnuty byly pouze články v anglickém jazyce.

poruch. Plátcí zdravotní péče také požadují prospektivní data o klinické užitečnosti molekulární diagnostiky a kvalitní výsledky nových terapií, jejichž získání je logisticky náročné, protože celá globální populace jedinců se vzácnou dyslipidemií může čítat pouhých několik set nebo několik tisíc jedinců. Potenciálním geopolitickým problémem je zajištění přístupu k diagnostice a léčbě těchto převážně autosomálně recesivních poruch v regionech s vysokou prevalencí příbuznosti. Rozvoj registrů založených na integraci genomických technologií má potenciál přinést skutečný praktický užitek všem zúčastněným stranám. Mezi tyto výhody patří zlepšení informovanosti, poskytování péče a přístupu k účinné terapii těchto poruch. Farmaceutický průmysl by mohl v budoucnu hrát klíčovou roli při spolupráci s vládami a nevládními organizacemi. Komplementární a koordinovaná politická, ekonomická a socioekonomická opatření by v kombinaci s technologickým pokrokem mohly zmírnit „poddagnostikování“ a nedostatečnou léčbu a nakonec změnit zdravotní péči o pacienty se vzácnými poruchami lipoproteinů.

## Příspěvatelé

Těto pracovní skupině Evropské spol. pro aterosklerózu společně předsedali ALC a HNG. Jednotlivé části byly koncipovány třemi skupinami, které se zaměřily na LDL-cholesterol (ALC, MAV), JB, MC, FK, KGP,

FJR, KKR, JKS, LT); triglycerid (HNG, RAH, MAr, DG,ESS) a HDL (CJB, LC avE, RF-S, GKH, DL aTR). Návrh byl posouzen spolupředsedajícími, JB, MJC a RAH. Všichni autoři před podáním přezkoumali a schválili finální rukopis.

### Prohlášení o zájmech

RAH získal granty a honoráře za poradenství od spol. Acasti, Akcea a Ionis, granty od spol. Regeneron a Boston Heart Diagnostics a honoráře za poradenství od spol. Aegerion, Amgen, Gemphire a Sanofi. JB získal granty od spol. AstraZeneca a Pfizer, granty a honoráře za poradenství od spol. Amgen, NovoNordisk, Regeneron a Sanofi a honoráře za poradenství od spol. Akcea, Eli Lilly a Merck. HNG získala granty a honoráře za poradenství od spol. Merck, granty od spol. Sanofi-Regeneron, Amgen, Medimmune a AstraZeneca a honoráře za poradenství od spol. Janssen, Sanofi, Regeneron, Kowa, Pfizer a Resverlogix. MAr získala granty od spol. Aegerion a Regeneron, granty a honoráře za poradenství od spol. Akcea, Ionis, Amgen, Amyrt a Sanofi a honoráře za poradenství od spol. Alfasigma, Mylan a Pfizer. MAV získala granty a honoráře za poradenství od spol. Aegerion, Akcea, Ionis, Alfasigma, Amgen, Amyrt, Pfizer, Regeneron a Sanofi. CJB získala honoráře za poradenství od spol. Amgen. LC získala granty a honoráře za poradenství od spol. Medimmune a granty od spol. Cerenis therapeutics, Daiichi Sankyo a Alexion Pharma. MJC získal granty od spol. Amgen, Kowa Europe a Pfizer a honoráře za přednášky a zprostředkování řečníků od spol. Akcea, Alexion, Amarin, Amgen, Daiichi-Sankyo, Kowa Europe, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi, Regeneron a Unilever. MC získala granty od spol. RegenXBio, Regeneron Pharmaceuticals a Akcea Therapeutics. Společnost DG získala granty a honoráře za přednášky a zprostředkování řečníků nebo poradenství od spol. Aegerion, Akcea, Amgen, HDL Therapeutics, Ionis Pharmaceuticals, Novartis, Regeneron a Sanofi, granty od spol. Acasti, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Canadian Cardiovascular Research Network, Cerenis, Dalcour Pharma, Esperion, Gemphire, GlaxoSmithKline, Institut de Cardiologie de Montreal, Ironwood, Kowa, Lilly, Pfizer, The Medicines Company a UniQure a honoráře za přednášky a zprostředkování řečníků nebo poradenství od spol. Nestlé. GKH získala granty od organizací Netherlands Organisation for Scientific Research, CardioVascular Research Initiative a Evropské unie, honoráře za poradenství a nefinanční podporu od spol. Amgen, Aegerion, AstraZeneca a Sanofi, honoráře za přednášky a zprostředkování řečníků nebo poradenství od spol. Pfizer, Regeneron, Kowa, Ionis Pharmaceuticals a Cerenis a nefinanční podporu od spol. Synageva. KGP získala granty a honoráře za poradenství od spol. Sanofi, granty od spol. Novartis a honoráře za poradenství od spol. Amgen, MSD, Akcea, Silence Therapeutics, Daiichi Sankyo a Regeneron. FJR získala honoráře za poradenství a nefinanční podporu od spol. Amgen, Sanofi, Regeneron a The Medicines Company. KKR získala granty a honoráře za poradenství, poradní výbory a přednášky od spol. Amgen, Sanofi, Regeneron, MSD a Pfizer, honoráře za poradenství, poradní výbory a přednášky od spol. AbbVie, AstraZeneca, The Medicines Company, Resverlogix, Akcea, Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Takeda, Kowa, Algorithm, Cipla, Cerenis, Dr. Reddys, Lilly, Zuellig Pharma, Silence Therapeutics a Bayer. ESS získala honoráře za přednášky a zprostředkování řečníků od spol. Amgen, Sanofi, Akcea a Novartis. LT získala honoráře za přednášky a zprostředkování řečníků nebo poradenství od spol. MSD, Sanofi, Amgen, Abbott, Mylan, Bayer, Actelion, Novartis, Astra, Recordati, Pfizer, Servier a Novo Nordisk. Je také předsedkyní Evropské spol. pro aterosklerózu a členkou redakční rady časopisu European Heart Journal. ALC získala granty od společností Pfizer, Sanofi, Regeneron, Merck a Mediolanum, nefinanční podporu od spol. SigmaTau, Menarini, Kowa, Recordati a Eli Lilly a honoráře za přednášky a zprostředkování řečníků nebo poradenství od spol. AstraZeneca, Genzyme, Menarini, Kowa, El Lilly, Recordati, Pfizer, Sanofi, Mediolanum, Pfizer, Merck, Sanofi, Aegerion a Amgen.

Všichni ostatní autoři prohlásili, že nemají střet zájmů.

### Poděkování

Členové pracovní skupiny EAS se setkali dvakrát na uzavřených jednáních odborníků v Amsterdamu (5.–6. 7. 2018) a Mnichově (16.–17. 10. 2018), aby kriticky zhodnotili a prodiskutovali důkazy týkající se prevalence, patofyziologie, prezentace a péče o vzácné poruchy metabolismu lipoproteinů, které se vyznačují extrémními koncentracemi lipidů (LDL-cholesterolu, triglyceridů a HDL-cholesterolu). Logistickou podporu cestování poskytla Evropská společnost pro aterosklerózu. Žádné jiné zdroje financování nebyly použity.

### Literatura

- Richter T, Nestler-Parr S, Babela R, et al. Rare disease terminology and definitions—a systematic global review: report of the ISPOR rare disease special interest group. *Value Health* 2015; 18: 906–14.

- European Medicines Agency. Orphan designation: overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> (accessed April 4, 2019).
- Orphan Drug Act. Rare diseases act of 2002. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/PLAW-107publ280/html/PLAW-107publ280.htm> (accessed April 4, 2019).
- EURORDIS. Fact sheet. What is a rare disease? [https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact\\_Sheet\\_RD.pdf](https://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf) (accessed April 9, 2019).
- Boycott KM, Hartley T, Biesecker LG, et al. A diagnosis for all rare genetic diseases: the horizon and the next frontiers. *Cell* 2019; 177: 32–37.
- Dron JS, Hegele RA. Polygenic influences on dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2018; 29: 133–43.
- Hegele RA, Ban MR, Cao H, McIntyre AD, Robinson JF, Wang J. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26: 103–13.
- Hegele RA. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. *Nat Rev Genet* 2009; 10: 109–21.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34: 3478–90a.
- Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17093.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35: 2146–57.
- Arca M, Zuliani G, Wilund K, et al. Autosomal recessive hypercholesterolaemia in Sardinia, Italy, and mutations in ARH: a clinical and molecular genetic analysis. *Lancet* 2002; 359: 841–47.
- Iacocca MA, Chora JR, Carrié A, et al. ClinVar database of global familial hypercholesterolemia-associated DNA variants. *Hum Mutat* 2018; 39: 1631–40.
- Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z, Andersen RL. Familial defective apolipoprotein B-100: a review. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 1297–302.
- Dron JS, Hegele RA. Complexity of mechanisms among human proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 variants. *Curr Opin Lipidol* 2017; 28: 161–69.
- Wang J, Dron JS, Ban MR, et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36: 2439–45.
- Berberich AJ, Hegele RA. The complex molecular genetics of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol* 2019; 16: 9–20.
- Reiner Z, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235: 21–30.
- Julius U. Current role of lipoprotein apheresis in the treatment of high-risk patients. *J Cardiovasc Dev Dis* 2018; 5: e27.
- Raal FJ, Hovingh GK, Blom D, et al. Long-term treatment with evolocumab added to conventional drug therapy, with or without apheresis, in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: an interim subset analysis of the open-label TAUSIG study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 280–90.
- Blom DJ, Aversa MR, Meagher EA, et al. Long-term efficacy and safety of the microsomal triglyceride transfer protein inhibitor lomitapide in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2017; 136: 332–35.
- Hegele RA, Tsimikas S. Lipid-lowering agents. *Circ Res* 2019; 124: 386–404.
- Gaudet D, Gipe DA, Pordy R, et al. ANGPTL3 inhibition in homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2017; 377: 296–97.
- Kidambi S, Patel SB. Sitosterolaemia: pathophysiology, clinical presentation and laboratory diagnosis. *J Clin Pathol* 2008; 61: 588–94.
- Burton BK, Balwani M, Feillet F, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015; 373: 1010–20.
- Hooper AJ, Burnett JR. Update on primary hypobetalipoproteinemia. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 423.
- Hooper AJ, van Bockxmeer FM, Burnett JR. Monogenic hypocholesterolaemic lipid disorders and apolipoprotein B metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005; 42: 515–45.
- Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inher Metab Dis* 2014; 37: 333–39.

- 29 Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25: 161–68.
- 30 Parhofer KG, Barrett PH, Bier DM, Schonfeld G. Lipoproteins containing the truncated apolipoprotein, Apo B-89, are cleared from human plasma more rapidly than Apo B-100-containing lipoproteins in vivo. *J Clin Invest* 1992; 89: 1931–37.
- 31 Welty FK, Lichtenstein AH, Barrett PH, Dolnikowski GG, Ordoñas JM, Schaefer EJ. Decreased production and increased catabolism of apolipoprotein B-100 in apolipoprotein B-67/B-100 heterozygotes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 881–88.
- 32 Parhofer KG, Barrett PH, Aguilar-Salinas CA, Schonfeld G. Positive linear correlation between the length of truncated apolipoprotein B and its secretion rate: in vivo studies in human apoB-89, apoB-75, apoB-54.8, and apoB-31 heterozygotes. *J Lipid Res* 1996; 37: 844–52.
- 33 Levy E, Poinso P, Spahis S. Chylomicron retention disease: genetics, biochemistry, and clinical spectrum. *Curr Opin Lipidol* 2019; 30: 134–39.
- 34 Minicocci I, Montali A, Robciuc M R, et al. Mutations in the ANGPTL3 gene and familial combined hypolipidemia: a clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: e1266–75.
- 35 Musunuru K, Pirruccello JP, Do R, et al. Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2220–27.
- 36 Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 514–23.
- 37 Di Costanzo A, Di Leo E, Noto D, et al. Clinical and biochemical characteristics of individuals with low cholesterol syndromes: a comparison between familial hypobetalipoproteinemia and familial combined hypolipidemia. *J Clin Lipidol* 2017; 11: 1234–42.
- 38 Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11: 352–62.
- 39 Dron JS, Wang J, Cao H, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol* 2019; 13: 80–88.
- 40 Dron JS, Hegele RA. Genetics of triglycerides and the risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 19: 31.
- 41 Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 920–27.
- 42 Péterfy M. Lipase maturation factor 1: a lipase chaperone involved in lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1821: 790–94.
- 43 Fong LG, Young SG, Beigneux AP, et al. GPIHBP1 and plasma triglyceride metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2016; 27: 455–69.
- 44 Iacocca MA, Dron JS, Hegele RA. Progress in finding pathogenic DNA copy number variations in dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2019; 30: 63–70.
- 45 Basel-Vanagaite L, Zevit N, Har Zahav A, et al. Transient infantile hypertriglyceridemia, fatty liver, and hepatic fibrosis caused by mutated GPD1, encoding glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 49–60.
- 46 Lee JH, Giannikopoulos P, Duncan SA, et al. The transcription factor cyclic AMP-responsive element-binding protein H regulates triglyceride metabolism. *Nat Med* 2011; 17: 812–15.
- 47 Rees MG, Raimondo A, Wang J, et al. Inheritance of rare functional GCKR variants and their contribution to triglyceride levels in families. *Hum Mol Genet* 2014; 23: 5770–78.
- 48 Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia—differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis* 2019; 283: 137–42.
- 49 Berberich AJ, Ziada A, Zou GY, Hegele RA. Conservative management in hypertriglyceridemia-associated pancreatitis. *J Intern Med* 2019; published online May 11. DOI:10.1111/joim.12925.
- 50 Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2589–96.
- 51 Alexander VJ, Xia S, Hurh E, et al. N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to APOC3 mRNA, triglycerides and atherogenic lipoprotein levels. *Eur Heart J* 2019; published online April 24. DOI:10.1093/eurheartj/ehz209.
- 52 Marais AD. Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology* 2019; 51: 165–76.
- 53 Sniderman AD, de Graaf J, Thanassoulis G, Tremblay AJ, Martin SS, Couture P. The spectrum of type III hyperlipoproteinemia. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 1383–89.
- 54 Pollin T, Damcott CM, Shen H, et al. A null mutation in human APOC3 confers a favorable plasma lipid profile and apparent cardioprotection. *Science* 2008; 322: 1702–05.
- 55 Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, et al. Quantifying atherogenic lipoproteins: current and future challenges in the era of personalized medicine and very low concentrations of LDL cholesterol. A consensus statement from EAS and EFLM. *Clin Chem* 2018; 64: 1006–33.
- 56 Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
- 57 März W, Kleber ME, Scharnagl H, Speer T, et al. HDL cholesterol: reappraisal of its clinical relevance. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 663–75.
- 58 Annema W, von Eckardstein A. High-density lipoproteins. Multifunctional but vulnerable protections from atherosclerosis. *Circ J* 2013; 77: 2432–48.
- 59 Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, et al. Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA* 2008; 299: 2524–32.
- 60 Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012; 380: 572–80.
- 61 Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Zayed MA, Al-Aly Z. High density lipoprotein cholesterol and the risk of all-cause mortality among US veterans. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 1784–93.
- 62 Ko DT, Alter DA, Guo H, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cause-specific mortality in individuals without previous cardiovascular conditions: the CANHEART Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2073–83.
- 63 Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017; 38: 2478–86.
- 64 Madsen CM, Varbo A, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J* 2018; 39: 1181–90.
- 65 Dron JS, Wang J, Low-Kam C, et al. Polygenic determinants in extremes of high-density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 2017; 58: 2162–70.
- 66 Geller AS, Polisecki EY, Diffenderfer MR, et al. Genetic and secondary causes of severe HDL deficiency and cardiovascular disease. *J Lipid Res* 2018; 59: 2421–35.
- 67 Timmins JM, Lee JY, Boudyguina E, et al. Targeted inactivation of hepatic ABCA1 causes profound hypoalphalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of ApoA-I. *J Clin Invest* 2005; 115: 1333–42.
- 68 Brunham LR, Kruij JK, Iqbal J, et al. Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *J Clin Invest* 2006; 116: 1052–62.
- 69 Zhu X, Lee JY, Timmins JM, et al. Increased cellular free cholesterol in macrophage-specific Abca1 knock-out mice enhances pro-inflammatory response of macrophages. *J Biol Chem* 2008; 283: 22930–41.
- 70 Rosenson RS, Brewer HB Jr, Davidson WS, et al. Cholesterol efflux and atheroprotection: advancing the concept of reverse cholesterol transport. *Circulation* 2012; 125: 1905–19.
- 71 Fellin R, Manzato E. Lipoprotein-X fifty years after its original discovery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29: 4–8.
- 72 Calabresi L, Simonelli S, Gomaschi M, Franceschini G. Genetic lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2012; 222: 299–306.
- 73 Ossoli A, Neufeld EB, Thacker SG, et al. Lipoprotein X causes renal disease in LCAT deficiency. *PLoS One* 2016; 11: e0150083.
- 74 Imbasciati E, Paties C, Scarpioni L, Mihatsch MJ. Renal lesions in familial lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency. Ultrastructural heterogeneity of glomerular changes. *Am J Nephrol* 1986; 6: 66–70.
- 75 Oldoni F, Baldassarre D, Castelnuovo S, et al. Complete and partial LCAT deficiency are differentially associated with atherosclerosis. *Circulation* 2018; 138: 1000–07.
- 76 Lu C, Zuo K, Lu Y, et al. Apolipoprotein A-I-related amyloidosis: 2 case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8148.
- 77 Haase CL, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Population-based resequencing of APOA1 in 10,330 individuals: spectrum of genetic variation, phenotype, and comparison with extreme phenotype approach. *PLoS Genet* 2012; 8: e1003063.
- 78 Das M, Wilson CJ, Mei X, Wales TE, Engen JR, Gursky O. Structural stability and local dynamics in disease-causing mutants of human apolipoprotein A-I: what makes the protein amyloidogenic? *J Mol Biol* 2016; 428: 449–62.
- 79 Santos RD, Asztalos BF, Martinez LR, Miname MH, Polisecki E, Schaefer EJ. Clinical presentation, laboratory values, and coronary heart disease risk in marked high-density lipoprotein-deficiency states. *J Clin Lipidol* 2008; 2: 237–47.
- 80 Tanaka S, Haketa A, Sakimoto T, Abe M. A case of apolipoprotein A-I deficiency due to carboxyl-terminal truncation. *J Clin Lipidol* 2018; 12: 511–14.

- 81 Schaefer EJ, Anthonot P, Diffenderfer MR, Polisecki E, Asztalos BF. Diagnosis and treatment of high density lipoprotein deficiency. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59: 97–106.
- 82 Hooper AJ, McCormick SPA, Hegele RA, Burnett JR. Clinical utility gene card for: Tangier disease. *Eur J Hum Genet* 2017; published online May 24. DOI:10.1038/ejhg.2017.72.
- 83 Muratsu J, Koseki M, Masuda D, et al. Accelerated atherogenicity in Tangier Disease. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25: 1076–85.
- 84 Serfaty-Lacroisniere C, Civeira F, Lanzberg A, et al. Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1994; 107: 85–98.
- 85 Saeedi R, Li M, Frohlich J. A review on lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Biochem* 2015; 48: 472–75.
- 86 Jonas A. Lecithin cholesterol acyltransferase. *Biochem Biophys Acta* 2000; 1529: 245–46.
- 87 Holleboom AG, Kuivenhoven JA, van Olden CC, et al. Proteinuria in early childhood due to familial LCAT deficiency caused by loss of a disulfide bond in lecithin:cholesterol acyl transferase. *Atherosclerosis* 2011; 216: 161–65.
- 88 Alrasadi K, Awan Z, Alwaili K, et al. Comparison of treatment of severe high-density lipoprotein cholesterol deficiency in men with daily atorvastatin (20 mg) versus fenofibrate (200 mg) versus extended-release niacin (2 g). *Am J Cardiol* 2008; 102: 1341–47.
- 89 Kootte RS, Smits LP, van der Valk FM, et al. Effect of open-label infusion of an apoA-I-containing particle (CER-001) on RCT and artery wall thickness in patients with FHA. *J Lipid Res* 2015; 56: 703–12.
- 90 Aranda P, Valdivielso P, Pisciotto L, et al. Therapeutic management of a new case of LCAT deficiency with a multifactorial long-term approach based on high doses of angiotensin II receptor blockers (ARBs). *Clin Nephrol* 2008; 69: 213–18.
- 91 Strom EH, Sund S, Reier-Nilsen M, Dorje C, Leren TP. Lecithin: cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency: renal lesions with early graft recurrence. *Ultrastruct Pathol* 2011; 35: 139–45.
- 92 Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Shamburek AM, et al. Safety and tolerability of ACP-501, a recombinant human lecithin: cholesterol acyltransferase, in a phase 1 single-dose escalation study. *Circ Res* 2016; 118: 73–82.
- 93 Freeman LA, Demosky SJ Jr, Konaklieva M, et al. Lecithin: cholesterol acyltransferase activation by sulfhydryl-reactive small molecules: role of cysteine-31. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 362: 306–18.
- 94 Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Auerbach BJ, et al. Familial lecithin: cholesterol acyltransferase deficiency: first-in-human treatment with enzyme replacement. *J Clin Lipidol* 2016; 10: 356–67.
- 95 Inazu A, Brown ML, Hesler CB, et al. Increased high-density lipoprotein levels caused by a common cholesteryl-ester transfer protein gene mutation. *N Engl J Med* 1990; 323: 1234–38.
- 96 Vergeer M, Korporaal SJ, Franssen R, et al. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans. *N Engl J Med* 2011; 364: 136–45.
- 97 Brunham LR, Tietjen I, Bochem AE, et al. Novel mutations in scavenger receptor BI associated with high HDL cholesterol in humans. *Clin Genet* 2011; 79: 575–81.
- 98 Zanon P, Khetarpal SA, Larach DB, et al. Rare variant in scavenger receptor BI raises HDL cholesterol and increases risk of coronary heart disease. *Science* 2016; 351: 1166–71.
- 99 Tall AR, Rader DJ. Trials and tribulations of CETP Inhibitors. *Circ Res* 2018; 122: 106–12.
- 100 Hegele RA, Little JA, Vezina C, et al. Hepatic lipase deficiency. Clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics. *Arterioscler Thromb* 1995; 13: 720–08.
- 101 Davignon J, Dufour R. Primary hyperlipidemias. Oxford: Clinical Publishing, 2007.
- 102 Genest J, Hegele RA, Bergeron J, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. *Can J Cardiol* 2014; 30: 1471–81.
- 103 Hamel C. Retinitis pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 40.
- 104 Sassolas A, Filippo M Di, Aggerbeck LP, Peretti N, Samson-Bouma ME. Anderson's disease/chylomicron retention disease and mutations in the SAR1B gene, mutations in human genetic disease. London: IntechOpen, 2012.
- 105 Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ* 2007; 176: 1113–20.
- 106 Ravesloot MJ, Bril H, Braamskamp MJ, Wiegman A, Wong Chung RP. The curious case of the orange coloured tonsils. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology* 2014; 78: 2305–07.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.