proLékaře.cz | 28.3.2024

Genetické testování familiární hypercholesterolemie v klinické praxi: stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu

Genetic testing of familial hypercholesterolemia in clinical practice: statement of Czech Society for Atherosclerosis

Michal Vrablík[1], Vladimír Blaha[2], Renata Cífková[3], Tomáš Freiberger[4], David Karásek[5], Pavel Kraml[6], Jan Piťha[7], Hana Rosolová[8], Vladimír Soška[9], Tomáš Štulc[1], Lukáš Tichý[10], Zuzana Urbanová[11] (za výbor ČSAT) a Jana Mašková[12]

[1]III. interní klinika - endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze
[2]III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové
[3]Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a Thomayerova nemocnice, Praha
[4]Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie, Brno
[5]III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická LF UP a FN Olomouc
[6]II. Interní klinika 3. LF a FN Královské Vinohrady, Praha
[7]Interní klinika 2. LF UK a FN Motol a Laboratoř pro výzkum aterosklerózy IKEM, Praha
[8]II. interní klinika LF UK a FN Plzeň
[9]Oddělení klinické biochemie, II. interní klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[10]Interní hematoonkologická klinika, Centrum molekulární biologie a genové terapie FN Brno
[11]Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN v Praze
[12]NEOX Clinical Research, Praha

✉ **prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.** | michal.vrablik@athero.cz | www.athero.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 18. 9. 2020

Abstrakt
Ačkoliv se povědomí o familiární hypercholesterolemii (FH) zvyšuje, přesto zůstává toto velmi rozšířené a současné potenciálně fatální, avšak léčitelné onemocnění nedostatečně diagnostikováno („poddiagnostikováno“). Přestože je FH dědičným onemocněním, genetické testování tohoto onemocnění se provádí stále ještě vzácně. Nadace Familial Hypercholesterolemia Foundation svolala mezinárodní panel expertů, aby zhodnotili užitečnost molekulárně genetického testování u FH. Zjištěná fakta, která tvoří základ pro odůvodnění vyšetření, jsou následující: (1) průkaz kauzální mutace usnadní stanovení definitivní diagnózy (2) přítomnost patogenní mutace znamená vyšší kardiovaskulární riziko a potenciálně vyžaduje agresivnější snižování hladiny lipidů (3) u geneticky prokázané FH je vyšší pravděpodobnost včasného zahájení léčby a adherence k léčbě a (4) znalost kauzální mutace zásadně usnadní kaskádové vyšetření příbuzných v riziku. Konsenzus panelu expertů doporučuje, aby se genetické testování u FH stalo standardem při péči o pacienty s jistou nebo pravděpodobnou FH a jejich příbuzné v riziku. Testovat je třeba geny kódující receptor pro lipoprotein s nízkou hustotou (low-density lipoprotein receptor – LDLR), apolipoprotein B (apoB) a proprotein konvertázu subtilizin-kexin typu 9 (PCSK9). Další geny lze do vyšetření zahrnout podle fenotypu pacienta. Přínosem bude zvýšení počtu diagnostikovaných pacientů, efektivnější kaskádové vyšetření, zahájení léčby v nižším věku a přesnější určení rizika.

Klíčová slova: Familial Hypercholesterolemia Foundation – familiární hypercholesterolemie – genetické testování – gen *LDLR* – gen *APOB* – gen *PCSK9* – kardiovaskulární riziko

Abstract
Although awareness about familial hypercholesterolemia (FH) is increasing, this widespread and potentially fatal, but treatable disease, remains underdiagnosed. Although FH is an inherited condition, genetic testing for this disease is still rare. The Familial Hypercholesterolemia Foundation convened an international panel of experts to evaluate the usefulness of molecu-

proLékaře.cz | 28.3.2024

lar genetic testing for FH. The findings that form the basis for justification of the examination are as follows: (1) detection of a causal mutation facilitates the definitive diagnosis (2) presence of a pathogenic mutation involves a higher cardiovascular risk and potentially requires more aggressive lipid lowering (3) for genetically demonstrated FH, there is an increased likelihood of early initiation of and adherence to treatment; and (4) the knowledge of the causal mutation essentially facilitates the cascade examination of relatives at risk. The consensus of the panel of experts recommends that genetic testing for FH becomes a standard in the care of patients with verified or likely FH and their relatives at risk. The genes encoding the low-density lipoprotein receptor (LDLR), apolipoprotein B (apoB) and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) should be tested. Other genes can be included in the examination according to the patient's phenotype. The benefits will be an increase in the number of diagnosed patients, a more effective cascade examination, initiation of treatment at an earlier age and more accurate risk identification

Key words: *APOB* gen – cardiovascular risk – Familial Hypercholesterolemia Foundation – genetic testing – *LDLR* gen – *PCSK9* gen

Preambule

V srpnu 2018 byl v Journal of American College of Cardiology (JACC) publikován konsenzus expertů o genetickém testování familiární hypercholesterolemie v klinické praxi [1]. Výbor České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) zpracoval následující souhrn nejdůležitějších informací a postupů, které jsou vhodné i pro zdravotní péči v České republice. Tento souhrn v českém jazyce nenahrazuje publikované doporučení a zájemcům o detailní znění doporučujeme k prostudování původní kompletní text. Číslování referencí v tomto souhrnu kromě první z nich odpovídá původní publikaci.

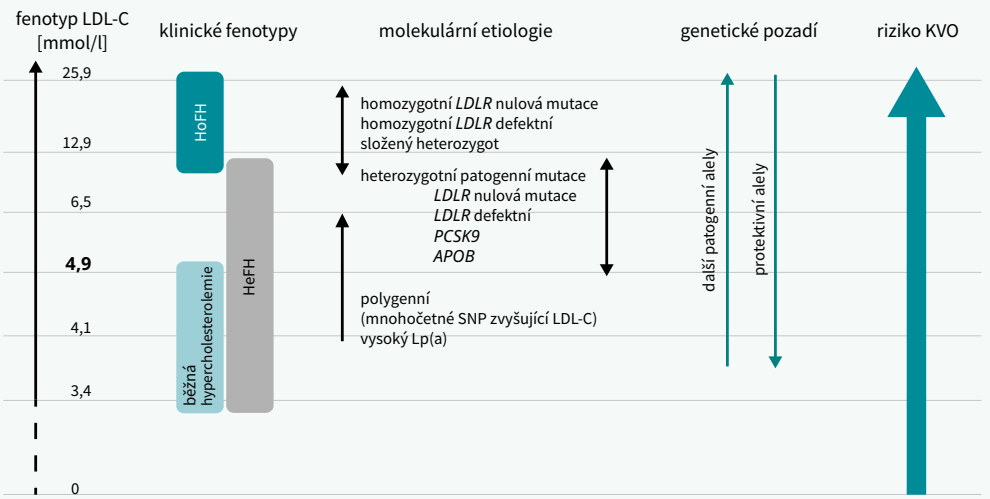
Úvod

Familiární hypercholesterolemie (FH) je genetické onemocnění, které se projevuje předčasným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním v důsledku celoživotního zvýšení hladiny cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě (LDL-C). FH je nejčastější genetickou příčinou kardiovaskulárního onemocnění (KVO) s odhadovanou prevalencí přibližně 1 : 220 [7–10]. Pokud není FH již v časném věku identifikována a vhodně léčena, mají muži 50% riziko fatální nebo nefatální koronární příhody ve věku 50 let a ženy 30% riziko téhož ve věku 60 let [12,13]. Časná diagnóza FH a léčba statiny a dalšími hypolipidemiky (lipid-lowering treatment – LLT) zahájená již v dětství mohou snížit incidenci aterosklerózy až na úroveň jedinců bez FH [15–17].

FH zahrnuje celé spektrum klinických fenotypů, které částečně odráží zastoupení rozličných patogenních variant v zodpovědných genech (schéma 1).

Heterozygotní forma FH (HeFH) je obvykle způsobena jedinou patogenní mutací v 1 ze 3 hlavních genů souvisejících s FH: receptor pro lipoproteiny s nízkou hustotou (low-density

Schéma 1 | Spektrum fenotypů familiární hypercholesterolemie. Upraveno podle [1]



FH se projevuje mnoha klinickými fenotypy, které jsou důsledkem různých molekulárních příčin a vlivu genetického pozadí. Hladina cholesterolu v lipoproteinech o nízké hustotě, počet mutací a další patogenní a/nebo protektivní varianty genů určují riziko ischemické choroby srdeční.

APOB – gen kódující apolipoprotein B **HeFH** – heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie **HoFH** – homozygotní forma familiární hypercholesterolemie **KVO** – kardiovaskulární onemocnění ***LDLR*** – gen kódující receptor pro lipoproteinyo nízké hustotě **Lp(a)** – lipoprotein a ***PCSK9*** – gen kódující proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9 **SNP** – jednonukleotidový polymorfizmus

proLékaře.cz | 28.3.2024

lipoprotein receptor – *LDLR*), apolipoprotein B (*APOB*) a proprotein konvertázu subtilizin-kexin typu 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 – *PCSK9*) [18]. Nejčastější jsou patogenní mutace v genu *LDLR*. Homozygotní forma FH (HoFH) je způsobena přítomností patogenní mutace na obou alelách, obvykle také v *LDLR* [19]. Prevalence molekulárně potvrzené HoFH činí podle poslední dat přibližně 1 na 200 000 až 300 000 osob [20]. HoFH způsobuje závažné předčasné aterosklerotické KVO a, pokud není léčena, předčasné úmrtí z těchto příčin.

Hladinu LDL-C u pacientů s mutací, která způsobuje FH, ovlivňují také zděděné varianty v dalších genech. Na klinickém fenotypu FH, alespoň u některých pacientů, se proto kromě významného vlivu patogenní mutace v hlavním genu pro FH podílí i polygenní složka [21,22]. Pacienti s klinickým fenotypem FH (s vysokou hladinou LDL-C i s pozitivní rodinnou anamnézou) mohou mít negativní výsledek genetického testování všech 3 hlavních genů, a přesto mohou být přítomny alely jiných genů přispívající k vysokým hladinám LDL-C.

Významná část pacientů s FH není diagnostikována, i když mají zvýšené hladiny LDL-C nebo předčasnou ischemickou chorobu srdeční (ICHS) včetně infarktu myokardu (IM) [7,23]. Kromě „poddiagnostikování" jsou pacienti s FH podle nedávných studií vyhodnocujících údaje z elektronických zdravotních záznamů také nedostatečně léčeni, přitom tyto studie dokládají, že přiměřeně je léčena nanejvýše jedna polovina pacientů, a až jedna třetina není léčena vůbec [7,26].

Ačkoliv má molekulárně genetické vyšetření potenciál zlepšit diagnostiku, poskytnout data o prognóze a upřesnit riziko, data z registru Cascade Screening for Awareness and Detection of FH (CASCADE FH) ukazují, že ve Spojených státech amerických není dostatečně využíváno, protože jej podstoupilo pouze 3,9 % jedinců z registru pacientů s klinickou diagnózou FH [27]. Genetické testování FH se provádí častěji a/nebo u širší populace např. v Nizozemí, Norsku, Velké Británii, Španělsku, Dánsku, Belgii, České republice, Slovensku, Islandu, Švýcarsku, Kanadě, Austrálii, Novém Zélandu a Jižní Africe [24,25,28].

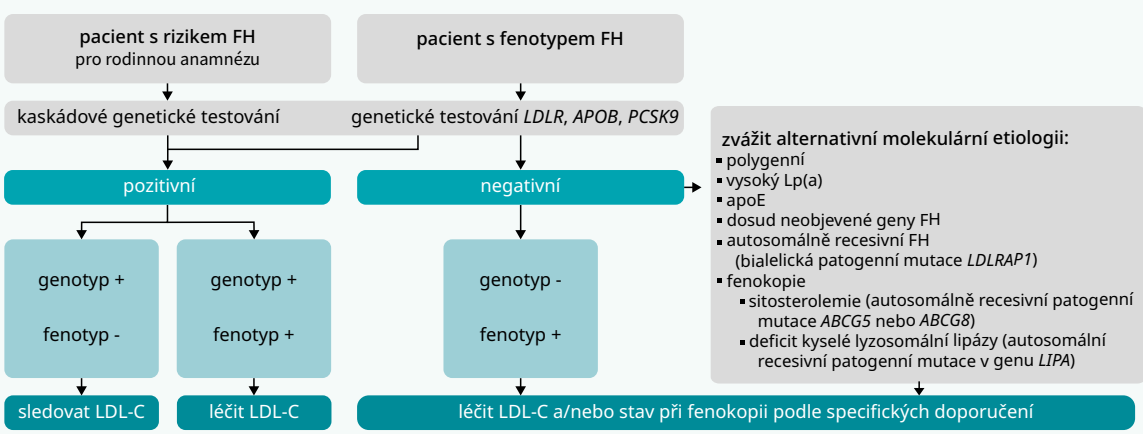
Odůvodnění molekulárně genetického vyšetření u FH v klinické praxi

Genetické testování umožní s jistotou stanovit molekulární diagnózu FH

Diagnóza FH je historicky založena na několika různých sadách diagnostických kritérií jako například Dutch Lipid Clinic Network Diagnostic Criteria (DLCNC) [29], nebo Simon Broome Register Diagnostic Criteria [30], která zahrnují zvýšenou hladinu LDL-C, předčasné KVO v klinické anamnéze, hypercholesterolemii a/nebo KVO v rodinné anamnéze, nález při fyzickém vyšetření (včetně šlachových xantomů a arcus lipoides corneae) a prokázání patogenní mutace způsobující FH při vyšetření deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Právě molekulárně genetické vyšetření je klíčovým pro diagnózu jisté FH. Identifikace patogenní mutace, nebo mutací v genech *LDLR*, *APOB* nebo *PCSK9* byla popsána jako „zlatý standard" pro diagnózu FH [3,31].

Díky nedávným studiím s rozsáhlým sekvenováním DNA bylo prokázáno, že diagnostické využití určité určené hladiny LDL-C jako hranice pro odlišení pacientů s patogenní

Schéma 2 | Genetické testování by měly podstoupit různé skupiny pacientů



Jedinci v riziku z důvodu rodinné anamnézy a jedinci s fenotypem FH by měli podstoupit genetické testování na FH. Výsledkem molekulárně genetického vyšetření mohou být 3 různé situace: (1) pozitivní genotyp, negativní fenotyp (2) pozitivní genotyp, pozitivní fenotyp a (3) negativní genotyp, pozitivní fenotyp.
V některých případech může být nutné vyšetřit i jinou molekulární etiologii.

APOB/APOE – gen kódující apolipoprotein B/E **HeFH** – heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie **HoFH** – homozygotní forma familiární hypercholesterolemie **LDL-C** – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě ***LDLR*** – gen kódující receptor pro lipoproteiny o nízké hustotě **Lp(a)** – lipoprotein a ***PCSK9*** – gen kódující proprotein konvertázy subtilizin-kexin 9

proLékaře.cz | 28.3.2024

mutací způsobující FH je nepřesné. I když je LDL-C u pacientů s FH obecně vyšší, bylo popsáno poměrně široké rozmezí hladin (schéma 1, s. 148) [7,36]. Pacienti s mutací způsobující FH nemusí dosáhnout hladiny LDL-C nad určenou mez, ale přesto mají zvýšené riziko ICHS. Odlišení pacientů s FH a pacientů se zvýšenou hladinou cholesterolu z jiných příčin komplikuje překrývání intervalů hladin LDL-C u jedinců s a bez patogenní mutace způsobující FH [10,36,41] (schéma 2). Odlišení na základě hladin LDL-C je nejpřesnější v mladém věku.

Genetické testování tedy pomáhá při diagnóze FH identifikací pacientů s patogenní mutací, kteří nesplňují diagnostická kritéria založená na hladině lipidů, klinických příznacích a/nebo rodinné anamnéze. Jedním z argumentů pro odůvodnění genetického testování u FH je tedy usnadnění diagnózy FH u jedinců, kteří by jiným způsobem diagnostikováni nebyli.

Molekulárně genetické vyšetření poskytuje informaci pro stanovení prognózy a stratifikaci rizika

Genetické testování FH umožňuje získat informaci o prognóze a upřesnit stratifikaci rizika. Ve skupině případů a kontrol z populace hodnocené skupinou Myocardial Infarction Genetics Consortium bylo riziko ICHS vyšší u nositelů patogenní mutace způsobující FH v porovnání s jedinci bez patogenní mutace při jakékoliv hodnotě LDL-C (graf) [36]. V porovnání s referenční skupinou s hladinami LDL-C < 3,6 mmol/l a bez patogenní mutace, měly subjekty s hladinami LDL-C ≥ 4,9 mmol/l a bez patogenní mutace 6krát vyšší riziko ICHS, zatímco subjekty s hladinami LDL-C ≥ 4,9 mmol/l a zároveň patogenní mutací způsobující FH měli riziko vyšší 22krát. Přítomnost patogenní mutace způsobující FH zvyšuje riziko ICHS při stejné hladině LDL-C 3násobně zřejmě z důvodu celoživotní expozice zvýšené hladiny LDL-C.

Konkrétní typ patogenní mutace a její závažnost (např. *LDLR*-defektní versus nulová mutace) má souvislost se stupněm hypercholesterolemie a rizikem ICHS, přičemž nejzávažnější je nulová mutace *LDLR* [7,36] a ostatní mutace *LDLR*, mutace *APOB* a *PCSK9* mají obvykle mírnější fenotyp [7]. Typ patogenní mutace je také nezávislým prediktorem dosažení cílové hladiny LDL-C při léčbě [34].

Detekce patogenní mutace indikuje vyšší kardiovaskulární riziko a potřebu agresivnějšího snižování hladiny LDL-C. Pozitivní výsledek vyšetření zvyšuje pravděpodobnost zahájení léčby a adherenci k této léčbě.

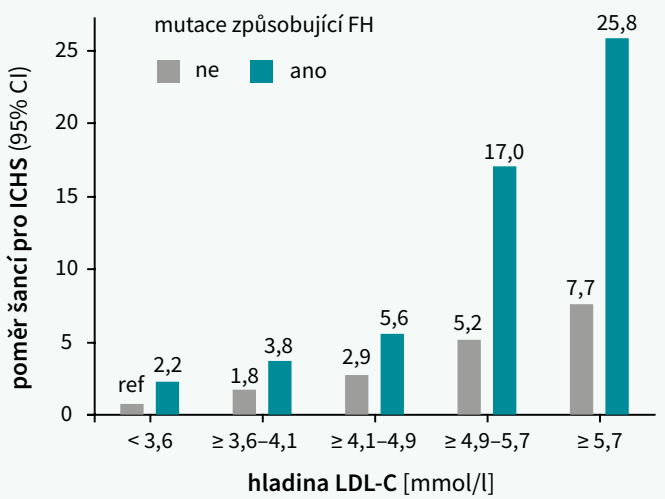
Genetické testování usnadňuje kaskádové vyšetření FH v rodině

Identifikace patogenní mutace nebo mutací u probanda umožňuje cílené molekulárně genetické testování příbuzných v riziku s velmi vysokou senzitivitou a specificitou. Takový přístup jednoznačně určí příbuzné s a bez FH.

Genetické testování zvyšuje přesnost genetického poradenství

Molekulárně genetické testování umožňuje rozlišit na molekulární úrovni mezi HeFH, složeným heterozygotem, dvojitě heterozygotní FH, HoFH, autosomálně recesivní FH a pacienty bez identifikovatelné patogenní mutace, ale s fenotypem FH. Ri-

Graf | Molekulárně genetické vyšetření FH poskytuje informaci o prognóze a umožňuje přesnější stratifikaci rizika. Vliv potvrzené mutace způsobující FH na riziko ICHS podle hladiny LDL-C. Upraveno podle [36]



Riziko ICHS je vyšší u nositelů patogenní mutace způsobující FH v porovnání s jedinci bez patogenní mutace při jakékoliv hodnotě LDL-C

CI – confidence interval/konfidenční interval **FH** – familiární hypercholesterolemie **ICHS** – ischemická choroba srdeční **LDL-C** – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě

proLékaře.cz | 28.3.2024

ziko postižení pro příbuzné a postup při plánování rodičovství se u vyjmenovaných možností liší.

Genetické testování má dopad na terapii FH

Patogenní mutaci/e ovšem nelze identifikovat u všech pacientů s fenotypem FH, a proto nesmí být léčba odepřena pacientům s klinickou diagnózou FH, u kterých při vyšetření patogenní mutace detekována nebyla.

Výsledky molekulárně genetického vyšetření mají jednoznačně pozitivní vliv na rozhodnutí o zahájení LLT i na adherenci pacientů k léčbě, a tím ve výsledku i na snížení hladiny LDL-C [35,44]. Dokonce i u pacientů s FH, kterým již byla terapie LLT předepsána, byla po potvrzení diagnózy genetickou analýzou pozorována vyšší adherence k léčbě, a v důsledku toho i příznivý vliv na snížení hladiny LDL-C [49]. Například v Norsku se četnost užívání LLT zvýšila v době genetického testování na 89 % z 53 % před testováním, a to se snížením hladiny celkového cholesterolu o 21 % za 6 měsíců po vyšetření [50].

Genetické testování je důležité pro pediatrické pacienty s FH

Děti s FH, které zahájí léčbu statiny, mají statisticky nižší četnost příhod než jejich postižení rodiče [16]. Podle věku zahájení terapie statiny je možné kumulativní zátěž LDL-C snížit až na úroveň srovnatelnou s úrovní u běžné populace [73]. Časným identifikováním dítěte s FH je možné zavést změny životního stylu, které ovlivní nejen zvýšenou hladinu LDL-C, ale i další rizikové faktory jako například kouření [40].

Osobní přínos genetického testování a psychosociální dopady

Podle dostupných dat má diagnóza FH potvrzená vyšetřením DNA minimální nežádoucí psychologický dopad [76,77] a molekulárně genetické vyšetření na FH nevyvolává u pacientů úzkost [78]. Naopak byla pozorována vyšší adherence k léčbě, a v důsledku toho i příznivý vliv na snížení hladiny LDL-C [49].

Metodika genetického testování

Ze 3 hlavních genů, jejichž patogenní mutace způsobují FH (*LDLR*, *APOB* a *PCSK9*), jsou nejčastější mutace v *LDLR*: > 90 % identifikovaných mutací způsobujících FH jsou v genu *LDLR*, dalších 5–10 % v genu pro apoB a < 1 % v genu *PCSK9* [82–84]. V souvislosti s FH již bylo identifikováno více než 2 000 unikátních mutací, z nichž byla u přibližně 1 000 dostatečně prokázána jejich patogenita nebo pravděpodobná patogenita [85]. Patogenní mutace *LDLR* zahrnují předčasné ukončení translace (nonsense), mutace se změnou smyslu/aminokyseliny (missense), mutace v promotoru a konzervativních sekvencích místa sestřihu, malé inzerce a delece i rozsáhlá přeskupení DNA [86,87]. Právě rozsáhlá přeskupení DNA představují asi 10 % patogenních mutací, proto by strukturní analýza velkých přestaveb genu *LDLR* měla být rutinní součástí vyšetření [88–90].

Nejčastější patogenní mutace *APOB* způsobující FH jsou missense mutace v oblasti, v níž se apolipoprotein B100 váže na LDLR, jejichž důsledkem je defektní apolipoprotein, který není schopen se navázat na LDLR; tato porucha se někdy označuje jako familiární defekt apolipoproteinu B [91]. V Evropě se v *APOB* dominantně vyskytuje mutace způsobující záměnu aminokyseliny v pozici 3 527 peptidové sekvence (p.Arg3527Gln) [92], ale v této oblasti se může objevit i jiná mutace [93]. Mutace, která naopak zvyšuje funkci proteinu, je popsána u *PCSK9*, při níž zvýšená schopnost PCSK9-proteinu degradovat LDLR vede ke snížení počtu receptorů na povrchu buněk.

Výtěžnost molekulárně genetického vyšetření na FH závisí na pravděpodobnosti FH podle klinických diagnostických kritérií a dalších klinických faktorech, jako jsou předčasná ICHS a/nebo extrémní hypercholesterolemie bez známých sekundárních příčin. Patogenní mutace v 1 ze 3 genů, o kterých se ví, že souvisí s FH, bývá identifikována u přibližně 60 až 80 % pacientů s „jistou“ FH podle klinických diagnostických kritérií a u přibližně 21 % až 44 % pacientů s „pravděpodobnou“ FH [83,101–103]. U pediatrických pacientů se silným podezřením na FH je výsledek genetického testování pozitivní u přibližně 60 % až 95 % [39,104]. Negativní výsledek molekulárně genetického vyšetření u pacienta s fenotypem FH, jak je definován klinickými kritérii, tedy nevylučuje diagnózu FH. Výsledek může být negativní pro technické problémy a/nebo mutaci v dosud neobjevených genech. Diagnóza FH by měla být stanovena klinicky (jistá/pravděpodobná/možná) i při negativním výsledku molekulárně genetického vyšetření (tito pacienti mají fenotyp pozitivní a genotyp negativní), pokud má pacient závažnou hypercholesterolemii a v rodinné anamnéze hypercholesterolemii a/nebo předčasnou ICHS, protože kardiovaskulární riziko odpovídající fenotypu FH zůstává vysoké [105].

Minimálně by tedy u pacientů se suspektní diagnózou FH měla v rámci molekulárně genetického vyšetření proběhnout analýza *LDLR*, regionu v *APOB*, kterým se váže na *LDLR*, a *PCSK9*. Důležité je, že diagnózu FH nelze vyloučit, ani pokud při molekulárně genetickém vyšetření není žádná patogenní mutace nalezena, protože fenotyp FH může způsobovat neodhalená patogenní mutace v uvedených genech, mutace v jiném genu a/nebo mutace v dosud neobjeveném genu [3].

Známá je také autosomálně recesivní forma hypercholesterolemie způsobená bialelickou patogenní mutací genu pro LDLR-adaptorový protein (*LDLRAP1*) [110]. Tuto možnost je třeba zvážit u pacientů se závažnou hypercholesterolemií, u kterých nebyla detekována žádná mutace v genech *LDLR*, *APOB* nebo *PCSK9* a v rodině by přenos mezi generacemi mohl odpovídat autozomálně recesivní dědičnosti.

Mezi další příčiny fenotypu FH patří patogenní mutace v genu pro apolipoprotein E, která vykazuje autosomálně dominantní dědičnost a projevuje se předčasnými infarkty myokardu, šlachovými xantomy, xantelazmaty a zvýšenou hladinou LDL-C [111].

Uvažovat lze i o dalších poruchách lipidového metabolizmu s Mendelovským typem dědičnosti, které mohou fenotypem od-

proLékaře.cz | 28.3.2024

povídat FH [112,113]. Sitosterolemie (způsobená autosomálně recesivní patogenní mutací v genech *ABCG5* nebo *ABCG8*) [114] se může projevovat xantomy a hypercholesterolemií. Deficit kyselé lyzosomální lipázy způsobený autosomálně recesivní patogenní mutací v genu *LIPA* se může také projevovat zvýšenou hladinou LDL-C a je často doprovázen jaterní steatózou [113,115]. Genetické testování na tyto mutace může u suspektních pacientů přímo ovlivnit volbu terapie.

Rovněž polygenní etiologie může vysvětlit klinický fenotyp FH u velké části pacientů s negativním výsledkem vyšetření 3 hlavních genů, kteří mohou být nositeli vyššího počtu jednonukleotidových polymorfizmů (single-nucleotide polymorphism – SNP) zvyšujících hladinu LDL-C [22,107,116]. U pacientů s fenotypem FH bez detekované patogenní mutace bývá rovněž často zvýšená hladina lipoproteinu (a) [117].

Genetické testování u FH je dostupné v mnoha laboratořích ve Spojených státech i ve světě [82]. Cena vyšetření se neustále snižuje mimo jiné díky technologii sekvenování nové generace (Next Generation Sequencing – NGS) [32,82]. Nejčastěji laboratoře nabízejí panely NGS včetně sekvenování celého genu *LDLR*, *APOB* a *PCSK9* současně s analýzou delecí/duplikací *LDLR*. Cena genetického testování u prvního pacienta v rodině se může dostat pod částku 500 USD [32]. Vyšetření známé specifické mutace u dalších příbuzných v dané rodině (kaskádové genetické testování) je poté ještě výrazně levnější. K dispozici jsou také panely NGS pro poruchy lipidového metabolizmu, které nabízejí vyšetření nejen hlavních genů u FH, ale také dalších genů s možným vlivem na fenotyp podobný FH.

Doporučení pro genetické testování u FH

Tab. 1 shrnuje naše doporučení a rozvahu u genetického testování u FH. Tento přehled zahrnuje doporučení pro probandy i kaskádové vyšetření příbuzných v riziku. Molekulárně genetické vyšetření by mělo minimálně zahrnovat analýzu *LDLR*, *APOB* a *PCSK9*. Konkrétně se jedná o sekvenování všech exonů a hraničních oblastí exon/intron u genů *LDLR* a *PCSK9*, včetně analýzy delecí/duplikací, a exonů *APOB* v oblasti, která se váže na LDLR.

Důkazy, na jejichž základě je doporučení pro genetické testování vytvořeno, jsou popsány v odstavcích výše. Ve stručnosti

Tab. 1 | Doporučení a rozvaha u molekulárně genetického vyšetření na FH

A.	**PROBAND** (indexový jedinec)
	Genetické vyšetření na FH by mělo být nabídnuto jedincům jakéhokoliv věku, u kterých je silné klinické podezření na FH podle nálezu z klinické a rodinné anamnézy.
	Podezření zahrnuje následující:
1.	Děti s perzistentní* hladinou LDL-C ≥ 4,1 mmol/l nebo dospělí s perzistentní* hladinou LDL-C ≥ 4,9 mmol/l bez zřejmé příčiny hypercholesterolemie† a s nejméně 1 příbuzným 1. stupně postiženým podobně nebo s předčasnou ICHS‡ nebo při nedostupnosti rodinné anamnézy (např. adopce).
2.	Děti s perzistentní* hladinou LDL-C ≥ 4,9 mmol/l nebo dospělí s perzistentní* hladinou LDL-C ≥ 6,5 mmol/l bez zřejmé sekundární příčiny hypercholesterolemie‡ i při absenci pozitivní rodinné anamnézy.
Stupeň důkazu: třída doporučení IIa, úroveň důkazu B-NR	
	Genetické vyšetření na FH by mělo být zváženo v následujících klinických případech:
1.	Děti s perzistentní* hladinou LDL-C ≥ 4,1 mmol/l (bez zřejmé sekundární příčiny hypercholesterolemie†) s hladinou LDL-C ≥ 4,9 mmol/l u alespoň 1 rodiče nebo hypercholesterolemií a předčasnou ICHS‡ v rodinné anamnéze
2.	Dospělí, u nichž není hladina LDL-C před zahájením léčby známa, ale v osobní anamnéze mají předčasnou ICHS‡ a v rodinné anamnéze mají hypercholesterolemii a zároveň i předčasnou ICHS‡
3.	Dospělí s perzistentní* hladinou LDL-C ≥ 4,1 mmol/l (bez zřejmé sekundární příčiny hypercholesterolemie†) s hypercholesterolemii v rodinné anamnéze a předčasnou ICHS‡, buď v osobní, nebo rodinné anamnéze.
Stupeň důkazu: třída doporučení IIb, úroveň důkazu C-EO	
B.	**PŘÍBUZNÍ V RIZIKU**
	Kaskádové genetické testování specifické mutace/í identifikované u probanda s FH (známá mutace v dané rodině) by mělo být nabídnuto všem příbuzným 1. stupně. Pokud příbuzní 1. stupně nejsou k zastižení nebo si vyšetření nepřejí, vyšetření známé mutace v dané rodině má být nabídnuto příbuzným 2. stupně. Kaskádové genetické testování se provádí u všech členů i vzdálené rodiny, dokud nejsou otestováni všichni příbuzní v riziku a identifikováni všichni známí příbuzní s FH.
Stupeň důkazu: třída doporučení I, úroveň důkazu B-R	

Pokud nejsou hladiny LDL-C k dispozici, je možné použít hladiny celkového cholesterolu ≥ 8,3 a 6,7 a 5,9 mmol/l (odpovídají hladinám LDL-C ≥ 6,5 a 4,9 a 4,1 mmol/l, respektive).

*2 a více měření včetně vyšetření po významné změně životního stylu.

†Hypotyreóza, diabetes, renální onemocnění, nefrotický syndrom, onemocnění jater, farmakoterapie.

‡Předčasná ischemická choroba srdce (ICHS) – u mužů ve věku ≤ 55 let, u žen ve věku ≤ 65 let (upraveno podle definice fenotypu HeFH American Heart Association).

FH – familiární hypercholesterolemie **HeFH** – heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie **HoFH** – homozygotní forma familiární hypercholesterolemie **LDL-C** – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě

proLékaře.cz | 28.3.2024

nosti je doporučení genetického testování probanda založeno na následujícím: (1) zvýšené riziko u jedinců s patogenní mutací související s FH (2) dostupnost účinné léčby pro snížení LDL-C (3) efektivnější kaskádové testování a (4) pravděpodobné zlepšení adherence k léčbě při molekulárně geneticky potvrzené diagnóze. U pacientů, u kterých je ge-

Tab. 2 | Genetické testování osob s podezřením na FH – přínosy a omezení

PŘÍNOSY GENETICKÉHO TESTOVÁNÍ
Může být **podkladem pro diagnózu**, nebo **potvrdit jistou diagnózu FH.**
Poskytuje **informaci o prognóze** a umožňuje **přesnější stratifikaci rizika**, protože detekce patogenní mutace znamená vyšší kardiovaskulární riziko.
Pozitivní výsledek molekulárně genetického vyšetření zvyšuje pravděpodobnost včasného **zahájení léčby hypolipidemiky, adherenci k léčbě a pokles hladiny LDL-C.**
Časnější detekce umožňuje časnější **zahájení léčby a úpravu životního stylu.**
Pokud je molekulárně genetické vyšetření u probanda informativní, je možné s vysokou senzitivitou a specificitou provést **kaskádové genetické testování rodinných příslušníků v riziku.**
Může **vyloučit FH u rodinných příslušníků v riziku**, kteří nezdědili patogenní mutaci/e.
Genetické testování umožňuje **rozlišit** na molekulární úrovni **mezi HeFH, složeným heterozygotem, dvojitě heterozygotní FH, HoFH, autosomálně recesivní FH a pacienty bez identifikovatelné patogenní mutace, ale s fenotypem FH.** Riziko postižení pro příbuzné a postup při plánování rodičovství se u vyjmenovaných možností liší.
Molekulárně genetické vyšetření umožňuje potenciální **identifikaci „fenokopie" FH**, které vyžadují specifickou léčbu a dědí se jiným způsobem než FH.
Významný osobní přínos.
Může být další motivací pro pacienta, aby dodržoval předepsanou léčbu.
Umožňuje vysvětlit, proč zvýšenou hladinu lipidů nepomohla snížit dieta, ani fyzická aktivita.
Umožňuje vysvětlit rodinnou anamnézu předčasných onemocnění srdce a obtížnou léčbu zvýšené hladiny LDL-C.
OMEZENÍ MOLEKULÁRNĚ GENETICKÉHO VYŠETŘENÍ
Molekulárně genetické vyšetření FH **nemá 100% senzitivitu, ani specificitu.**
Patogenní mutaci/e nelze identifikovat u všech pacientů s klinickou diagnózou FH.
U některých pacientů **může být identifikována mutace s neznámým významem**, která může být později určena jako patogenní, nebo benigní.
POTENCIÁLNÍ RIZIKA GENETICKÉHO TESTOVÁNÍ
Genetická diskriminace
Ve Spojených státech federální zákon z roku 2008 Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) zakazuje diskriminaci na základě genetické informace zdravotním pojišťovnám a zaměstnavatelům. „Genetická informace" podle definice v GINA zahrnuje rodinnou anamnézu jedince, osobní anamnézu, výsledky genetického vyšetření jedince a jeho rodinných příslušníků a informaci, že jedinec nebo jeho rodinní příslušníci vyhledali nebo využili možnost genetického vyšetření.
Ve Spojených státech federální zákony Americans with Disabilities Act a Affordable Care Act zavádí důležitou ochranu a zaplňují kritické mezery zákona GINA. Zákon Americans with Disabilities Act chrání zaměstnance, jejichž dědičné onemocnění je symptomatické nebo „manifestní". Zákon Affordable Care Act zakazuje diskriminaci obecně a jakékoliv benefity podle zdravotního stavu, ať už se jedná o nemoc s příznaky nebo predispozici bez ohledu na etiologii.
Ostatní země mají podobné zákony a/nebo ochranu proti zneužití dat z genetického vyšetření.
V ochraně proti znevýhodňování osob na základě genetické informace však mohou zůstávat jisté mezery, protože současná legislativa ve Spojených státech neřeší životní pojištění, ani pojištění invalidity a dlouhodobé péče. *Poznámka:* V ČR lze aplikovat zákon č. 372/2011 Sb. o zdravotních službách, a to zejména § 51 o zachování povinné mlčenlivosti v souvislosti se zdravotními službami, a také antidiskriminační zákon č. 189/2009 Sb., který dále odkazuje na nařízení platná na celém území Evropské unie.
Důsledky genetického testování v rodině
Výsledek molekulárně genetického vyšetření může ovlivnit rodinné vztahy.
Kaskádové testování: Probandovi s FH by se mělo doporučit informovat příbuzné v riziku o FH.
Soukromí: Jedinci s FH mohou mít potíže sdělit výsledek molekulárně genetického vyšetření příbuzným v riziku a mohou pociťovat ztrátu soukromí, pokud tak učiní, může to mít za následek:
Pocit viny u rodičů: Rodiče mohou cítit vinu za předání patogenní mutace dětem. V této situaci může pomoci zdůraznit, že přínosem této informace u dětí je časné zahájení dostatečně účinné léčby hypolipidemiky, což vede ke snížení rizika onemocnění srdce na stejnou úroveň jako v běžné populaci.
Pocit viny z přežití: Rodinní příslušníci bez detekované patogenní mutace přenášené v rodině mohou mít pocit viny. Je důležité vysvětli, že časné zahájení dostatečně účinné léčby hypolipidemiky u příbuzných s patogenní mutací vede ke snížení rizika onemocnění srdce na stejnou úroveň jako v běžné populaci.
Náklady genetického testování
Pacient by rád podstoupil molekulárně genetické vyšetření, ale náklady a/nebo nedostatečné krytí pojištěním mohou vyšetření znemožnit. *Poznámka:* V ČR je genetické testování hrazeno zdravotními pojišťovnami. Při omezení indikace testování pouze pro odbornost klinické genetiky by ovšem dostupnost genetického testování pro pacienty s FH byla významně snížena.

FH – familiární hypercholesterolemie **HeFH** – heterozygotní forma familiární hypercholesterolemie **HoFH** – homozygotní forma familiární hypercholesterolemie **LDL-C** – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě.

proLékaře.cz | 28.3.2024

netické testování doporučeno nebo je zvažováno na základě uvedených kritérií, je dostatečně velká pravděpodobnost identifikace patogenní mutace. Provádění kaskádového vyšetření bylo podpořeno extenzivními epidemiologickými daty a ekonomickými analýzami nákladů, které zohlednily přínos časnějšího rozpoznání FH a také efekt terapie statiny jasně demonstrovaný v randomizovaných studiích.

K dispozici jsou také panely NGS pro poruchy lipidového metabolizmu, které nabízejí vyšetření nejen hlavních genů pro FH, ale také dalších genů s možným vlivem na fenotyp podobný FH. Tento rozšířený panel by měl být zvážen u pacientů s fenokopií FH, která vyžaduje specifickou léčbu, a měl by zahrnovat následující geny: *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1*, *LIPA*, *ABCG5*, *ABCG8* a *APOE*.

Genetické testování u FH je vhodné doplnit důkladným informováním pacientů o genetické povaze onemocnění a významu genetického testování před vlastním testováním, jakož i podrobným vysvětlením získaných výsledků po testování, aby byl pacient seznámen s jeho přínosy, omezeními, možnými riziky a důsledky vyplývajícími pro celou rodinu (tab. 2). Postupy genetické konzultace u pacientů s FH, včetně specifických doporučení před a po vlastním testování, vlivu na rodinu, ochrany osobních dat, možných důsledků týkajících se diskriminace a zákonů, které se týkají této problematiky [127], již byly publikovány [2,18,128,129].

Doporučený postup při předání informací o genetické povaze onemocnění a genetickém testování shrnuje tab. 3 a schéma 3 níže, v nichž je uveden nejen postup pro probanda a jeho rodinu, ale zahrnuje i postup pro pacienty, kteří souhlasí, nebo nesouhlasí s genetickým testováním, a také návod, jak použít pozitivní, negativní, nebo nejistý výsledek genetického testování. U kaskádového genetického vyšetření, pokud důležitý příbuzný v rodové linii buď nesouhlasí s genetickým testováním, nebo již zemřel, a tedy nemůže vyšetření podstoupit, by měla kaskáda pokračovat příbuznými 1. stupně tohoto člena rodiny, aby bylo možné určit, zda mají, nebo nemají riziko onemocnění FH.

Závěr a mezery v důkazech

Molekulárně genetické vyšetření pacientů se suspektní diagnózou FH se dostatečně nevyužívá, a to přestože cena sekvenování DNA neustále klesá, a vyšetření se tím stává dostupnější. Poslední výzkum ukázal, že zavedení genetického testování u FH jako součásti standardní péče o pacienty a jejich příbuzné, u nichž je jistá, pravděpodobná nebo možná diagnóza FH by zlepšilo diagnostikování FH, protože

Tab. 3 | Postup při informování pacientů s FH o genetických aspektech jejich onemocnění a poradenství

Sestavení rodokmenu ≥ 3 generací a odběr rodinné anamnézy se zvýšenou pozorností na varovné příznaky FH
Varovné příznaky FH v rodokmenu zahrnují hypercholesterolemii, předčasnou ICHS (nástup před 55. rokem věku u mužů a 65. rokem věku u žen) včetně anginy pectoris a infarktu myokardu, náhlé srdeční úmrtí, tělesné znaky FH (např. xantomy, arcus cornealis)
Protože rodinná anamnéza poskytnutá pacientem může mít nižší senzitivitu i specificitu, je důležité získat zdravotní dokumentaci, pitevní zprávy a úmrtní listy, pokud je to možné, aby bylo možné diagnózy potvrdit
V některých případech nebude možné FH diagnostikovat dříve, dokud se v rodině nezahájí klinický screening
Rodinná anamnéza není statická, ale během času se může měnit, a proto by se měla pravidelně aktualizovat
Vyhodnocení rizika pomocí informací z lékařské dokumentace a rodinné anamnézy
Prodiskutování způsobu dědičnosti FH a rizika výskytu u členů rodiny
Genetické vyšetření
Genetické poradenství před a po vyšetření
Sdělení a zdokumentování výsledků genetického vyšetření
Zdravotní péče zaměřená na rodinu
Kaskádové vyšetření
Prodiskutování screeningu, prevence a možností zdravotní péče společně s ošetřujícím lékařem
Prodiskutování možností plánovaného rodičovství
Poskytnutí písemné dokumentace s informací o zdravotním stavu, genetickém vyšetření a poradenství ošetřujícím lékařům a pacientům včetně dopisu pro rodinné příslušníky
Poskytnutí psychosociálního poradenství a pomoc s řešením očekávaných potíží
Edukace a poskytnutí zdrojů z odborných společností a pacientských organizací (zejména ČSAT a Diagnóza FH)
Prodiskutování možnosti zúčastnit se výzkumných studií
Například zařazení pacienta s FH do registru CASCADE FH Registry. *Poznámka:* V ČR je vedena národní databáze pacientů se závažnými dyslipidiemi v rámci projektu MedPed. Prodiskutování dostupnosti banky DNA, pokud je to vhodné

ICHS –ischemická choroba srdeční **CASCADE FH** – registr Cascade Screening for Awareness and Detection of FH **FH** – familiární hypercholesterolemie

proLékaře.cz | 28.3.2024

by bylo možné snáze dohledat příbuzné každého pacienta s FH, kteří jsou také v riziku, a doporučená léčba LLT by tak mohla být zahájena v nižším věku, což by dlouhodobě snížilo následky onemocnění. Pacienti díky vyšetření také obdrží přesnější informace o prognóze a riziku.

Při uplatnění genetického testování existují i určité mezery ve znalostech a důkazech. Zejména je třeba pokračovat v odlišení definice FH podle fenotypu a genotypu a uznat variabilitu klinických projevů. HeFH způsobená mutací v *LDLR* se může projevovat v rozmezí od normální až po extrémně vysokou hladinu LDL-C a také u pacientů s molekulárně definovanou HoFH (2 mutace) je rozmezí podobné, jak bylo dříve definováno pro HeFH [18]. Naopak pacienti ve vysokém riziku mohou splnit kritéria pro FH (vysoká hladina LDL-C a v rodinné anamnéze hypercholesterolemie a předčasná ICHS), ale mohou mít negativní výsledek genetického testování z důvodu jiné dosud neznámé genetické příčiny vysoké hladiny LDL-C. Budoucí výzkum tedy musí dále upřesnit a rozšířit možnosti genetického testování pacientů s hypercholesterolemií, včetně polygenních rizikových faktorů a dalších metabolických drah.

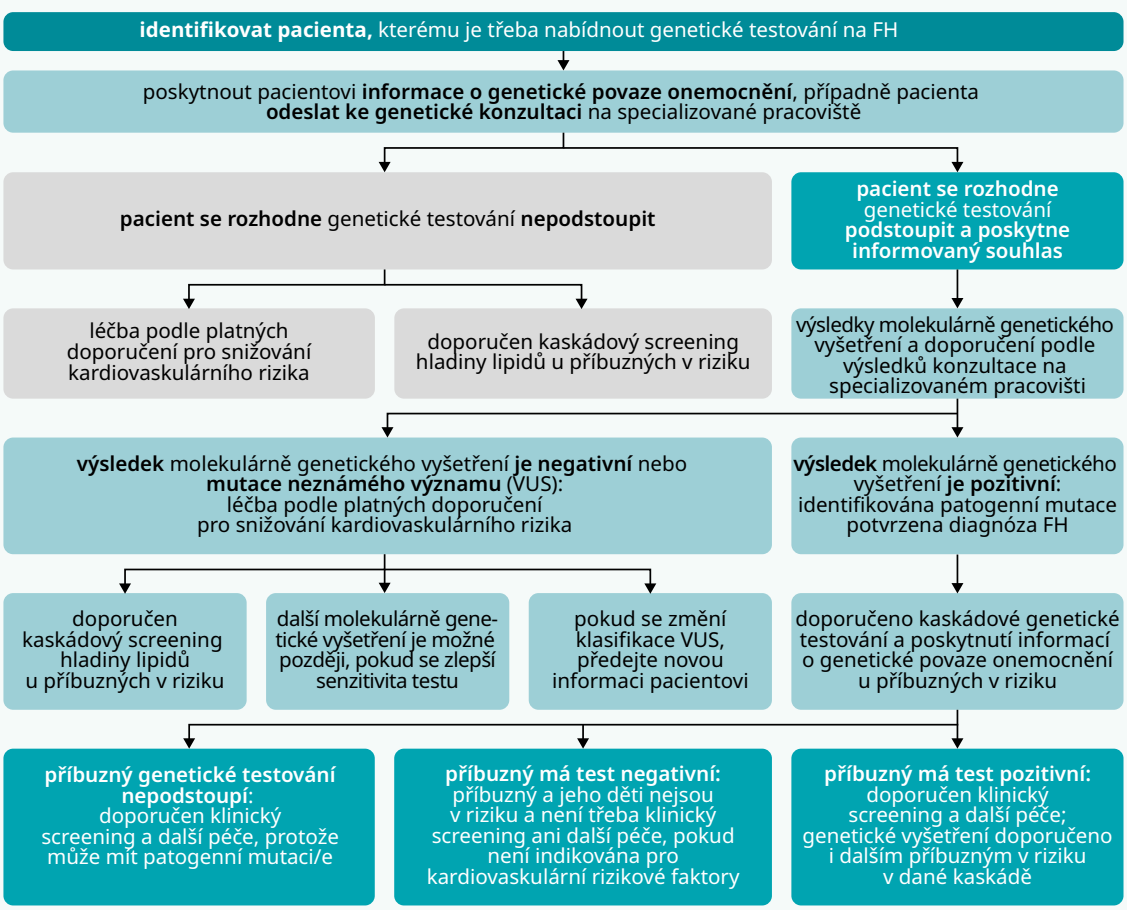
Genetické testování je příležitostí, jak pro danou hladinu LDL-C identifikovat osoby s významně vyšším rizikem ICHS oproti běžné populaci. Screening příbuzných podle výsledků genetického vyšetření umožňuje identifikovat a léčit osoby s nerozpoznanou FH. Právě časná diagnóza FH a léčba podle platných doporučení vede ke změně přirozeného průběhu tohoto vysoce závažného dědičného onemocnění.

Literatura

Seznam citované literatury je číslován podle originálního anglického textu [1]. Položky [4–6], [11], [14], [33], [37,38], [42,43], [45–48], [51–72], [74,75], [79–81], [94–100], [106,108,109], [118–126] ve výše uvedeném textu stanoviska citovány nejsou. Úplný seznam citované literatury je dostupný z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>.

1. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS et al. [Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation]. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel J Am Coll Car-

Schéma 3 | Postup genetického testování probanda a jeho rodinných příslušníků



Informace o genetické povaze onemocnění a významu genetického testování před vlastním testováním a vysvětlení získaných výsledků po testování je třeba poskytnout všem jedincům, kteří podstupují molekulárně genetické vyšetření. Bez ohledu na výsledek testu je třeba při péči o pacienty postupovat podle současných doporučení pro snižování kardiovaskulárního rizika

proLékaře.cz | 28.3.2024

diol 2018; 72(6): 662–680. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>.

2. Watts GF, Sullivan DR, Poplawski N et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. Atherosclerosis 2011; 12(2): 221–263. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2011.06.001>.

3. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. Int J Cardiol 2014; 171(3): 309–325. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.025>.

7. Abul-Husn NS, Manickam K, Jones LK et al. Genetic identification of familial hypercholesterolemia within a single U.S. health care system. Science 2016; 354(6319): aaf7000. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.aaf7000>.

8. Benn M, Watts G, Tybjærg-Hansen A et al. Corrigendum to "Familial Hypercholesterolemia in the Danish General Population: Prevalence, Coronary Artery Disease, and Cholesterol-Lowering Medication". J Clin Endocrinol Metab 2014; 99(11): 4758–4759. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3926>.

9. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(11): 3956–3964. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1563>.

10. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK et al. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. N Engl J Med 2016; 375(17): 1628–1637. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602777>.

12. Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. Lancet 1969; 2(7635): 1380–1382. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)90930-1>.

13. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS et al. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. Circulation 1974; 49(3): 476–488. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.49.3.476>.

15. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. BMJ 2008; 337: a2423. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.a2423>.

16. Braamskamp MJ, Kastelein JJ, Kusters DM et al. Statin initiation during childhood in patients with familial hypercholesterolemia: consequences for cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol 2016; 67(4): 455–456. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.021>.

17. Neil A, Cooper J, Betteridge J et al. Reductions in all-cause, cancer, and coronary mortality in statin-treated patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a prospective registry study. Eur Heart J 2008; 29(21):2625–2633. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehn422>.

18. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD et al. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2015; 132(22): 2167–2192. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000297>.

19. 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(32): 2146–2157. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu274>.

20. Sjouke B, Hovingh GK, Kastelein JJ et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia: prevalence, diagnosis, and current and future treatment perspectives. Curr Opin Lipidol 2015; 26(3):200–209. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000179>.

21. Futema M, Shah S, Cooper JA et al. Refinement of variant selection for the LDL cholesterol genetic risk score in the diagnosis of the polygenic form of clinical familial hypercholesterolemia and replication in samples from 6 countries. Clin Chem 2015; 61(1): 231–238. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2014.231365>.

22. Talmud PJ, Shah S, Whittall R et al. Use of low-density lipoprotein cholesterol gene score to distinguish patients with polygenic and monogenic familial hypercholesterolaemia: a case-control study. Lancet 2013; 381(9874): 1293–1301. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62127-8>.

23. Braenne I, Kleinecke M, Reiz B. et al. Systematic analysis of variants related to familial hypercholesterolemia in families with premature myocardial infarction. Eur J Hum Genet 2016; 24(2): 191–197. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2015.100>.

24. Nordestgaard BG, Benn M. Genetic testing for familial hypercholesterolaemia is essential in individuals with high LDL cholesterol: who does it in the world? Eur Heart J 2017; 38(20): 1580–1583. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx136>.

25. 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(45): 3478–3490a. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eht273>.

26. Knickelbine T, Lui M, Garberich R et al. Familial hypercholesterolemia in a large ambulatory population: statin use, optimal treatment, and identification for advanced medical therapies. J Clin Lipidol 2016; 10(5): 1182–1187. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.05.007>.

27. Ahmad ZS, Andersen RL, Andersen LH et al. US physician practices for diagnosing familial hypercholesterolemia: data from the CASCADE-FH registry. J Clin Lipidol 2016; 10(5): 1223–1229. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.07.011>.

28. Vrablik M, Vaclova M, Tichy L et al. Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project. Physiol Res 2017; 66(Suppl 1): S1–S9. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.933600>.

29. Defesche JC, Lansberg PJ, Umans-Eckenhausen MA et al. Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia. Semin Vasc Med 2004; 4(1): 59–65. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-822987>.

30. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. BMJ 1991; 303(6807): 893–896. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.303.6807.893>.

31. Humphries SE, Norbury G, Leigh S et al. What is the clinical utility of DNA testing in patients with familial hypercholesterolaemia? Curr Opin Lipidol 2008; 19(4):362–368. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0b013e32830636e5>.

32. Kindt I, Mata P, Knowles JW. The role of registries and genetic databases in familial hypercholesterolemia. Curr Opin Lipidol 2017; 28(2):152–160. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000398>.

34. Perez de Isla L, Alonso R, Watts GF et al. Attainment of LDL-cholesterol treatment goals in patients with familial hypercholesterolemia: 5-year SAFEHEART registry follow-up. J Am Coll Cardiol 2016; 67(11): 1278–1285. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.008>.

35. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. Clin Genet 2004; 66(6): 483–487. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2004.00320.x>.

36. Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2016; 67(22): 2578–2589. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>.

39. Klancar G, Groselj U, Kovac J et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in children. J Am Coll Cardiol 2015; 66(11): 1250–1257. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.017>.

40. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. Eur Heart J 2015; 36(36): 2425–2437. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.

41. Huijgen R., Hutten B.A., Kindt I et al. Discriminative ability of LDL-cholesterol to identify patients with familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study in 26,406 individuals tested for genetic FH. Circ Cardiovasc Genet 2012; 5(3): 354–359. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.111.962456>.

44. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC et al. Review of first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet 2001; 357(9251):165–168. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03587-X>.

49. Umans-Eckenhausen MA, Defesche JC, van Dam MJ et al. Long-term compliance with lipid-lowering medication after genetic screening for fami-

proLékaře.cz | 28.3.2024

lial hypercholesterolemia. Arch Intern Med 2003; 163(1): 65–68. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.1.65>.

50. Leren TP, Manshaus T, Skovholt U et al. Application of molecular genetics for diagnosing familial hypercholesterolemia in Norway: results from a family-based screening program. Semin Vasc Med 3004; 4(1): 75–85. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2004–822989>.

73. Vuorio A, Docherty KF, Humphries SE et al. Statin treatment of children with familial hypercholesterolemia – trying to balance incomplete evidence of long-term safety and clinical accountability: are we approaching a consensus? Atherosclerosis 2013; 226(2): 315–320. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.10.03>.

76. Marteau T, Senior V, Humphries SE et al. Psychological impact of genetic testing for familial hypercholesterolemia within a previously aware population: a randomized controlled trial. Am J Med Genet Part A 2004; 128A(3): 285–293. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.a.30102>.

77. Jenkins N, Lawton J, Douglas M et al. How do index patients participating in genetic screening programmes for familial hypercholesterolemia (FH) interpret their DNA results? A UK-based qualitative interview study. Patient Educ Counseling 2013; 90(3): 372–377. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pec.2011.09.002>.

78. Hallowell N, Jenkins N, Douglas M et al. A qualitative study of patients' perceptions of the value of molecular diagnosis for familial hypercholesterolemia (FH). J Commun Genet 2017; 8(1):45–52. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12687–016–0286–0>.

82. Iacocca MA, Hegele RA. Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. Expert Rev Mol Diagn 2017; 17(7): 641–651. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/14737159.2017.1332997>.

83. Taylor A, Wang D, Patel K et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot CASCADE project. Clin Genet 2010; 77(6): 572–580. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399–0004.2009.01356.x>.

84. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS et al. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. J Med Genet 2006; 43(12): 943–949. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmg.2006.038356>.

85. Chora JR, Medeiros AM, Alves AC et al. Analysis of publicly available LDLR, APOB, and PCSK9 variants associated with familial hypercholesterolemia: application of ACMG guidelines and implications for familial hypercholesterolemia diagnosis. Genet Med 2018; 20(6):591–598. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/gim.2017.151>.

86. Dedoussis GV, Schmidt H, Genschel J. LDL-receptor mutations in Europe. Hum Mutat 2004; 24(6): 443–459. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.20105>.

87. Leigh S, Futema M. Whittall R et al. The UCL low-density lipoprotein receptor gene variant database: pathogenicity update. J Med Genet 2017; 54(4): 217–223. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2016–104054.

88. Taylor A, Martin B, Wang D et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis to screen for deletions and duplications of the LDLR gene in patients with familial hypercholesterolaemia. Clin Genet 2009; 76(1): 69–75. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399–0004.2009.01168.x>.

89. Bertolini S, Pisciotta L, Rabacchi C et al. Spectrum of mutations and phenotypic expression in patients with autosomal dominant hypercholesterolemia identified in Italy. Atherosclerosis 2013; 227(2): 342–348. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.007>.

90. Goldmann R, Tichy L, Freiberger T et al. Genomic characterization of large rearrangements of the LDLR gene in Czech patients with familial hypercholesterolemia. BMC Med Genet 2010; 11: 115. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471–2350–11–115>.

91. Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolaemia. Atherosclerosis 1993; 104(1–2): 1–18. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/0021–9150(93)90171-p>.

92. Myant NB, Forbes SA, Day IN et al. Estimation of the age of the ancestral arginine3500-->glutamine mutation in human apoB-100. Genomics 1997; 45(1): 78–87. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1006/geno.1997.4898>.

93. Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a review. J Clin Lipidol 2016; 10(6): 1297–1302. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.09.009>.

101. Amor-Salamanca A, Castillo S, Gonzalez-Vioque E et al. Genetically confirmed familial hypercholesterolemia in patients with acute coronary syndrome. J Am Coll Cardiol 2017; 70(14): 1732–1740. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.009>.

102. Silva P, Jannes CE, Oliveira TG et al. Evaluation of clinical and laboratory parameters used in the identification of index cases for genetic screening of familial hypercholesterolemia in Brazil. Atherosclerosis 2017; 263: 257–262. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.917>.

103. Haralambos K, Whatley SD, Edwards R et al. Clinical experience of scoring criteria for familial hypercholesterolaemia (FH) genetic testing in Wales. Atherosclerosis 2015; 240(1): 190–196. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.003>.

104. van der Graaf A, Avis HJ, Kusters DM et al. Molecular basis of autosomal dominant hypercholesterolemia assessment in a large cohort of hypercholesterolemic children. Circulation 2011; 123(11): 1167–1173. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979450>.

105. Perak AM, Ning H, de Ferranti SD et al. Long-term risk of atherosclerotic cardiovascular disease in US adults with the familial hypercholesterolemia phenotype. Circulation 2016; 134(1): 9–19. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022335>.

107. Wang J, Dron JS, Ban MR et al. Polygenic versus monogenic causes of hypercholesterolemia ascertained clinically. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2016; 36(12): 2439–2445. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308027>.

110. D'Erasmo L, Minicocci I, Nicolucci A et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia: long-term cardiovascular outcomes. J Am Coll Cardiol 2018; 71(3): 279–288.Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.028>.

111. Awan Z, Choi HY, Stitziel N et al. APOE p.Leu167del mutation in familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2013; 231(2): 218–222. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.007>.

112. Hegele RA, Ban MR, Cao H et al. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. Curr Opin Lipidol 2015; 26(2): 103–113. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000163>.

113. Chora JR, Alves AC, Medeiros AM et al. Lysosomal acid lipase deficiency: a hidden disease among cohorts of familial hypercholesterolemia? J Clin Lipidol 2017; 11(2): 477–484.e2. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.11.002>.

114. Berge KE, Tian H, Graf GA et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. Science 2000; 290(5497): 1771–1775. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1126/science.290.5497.1771>.

115. Stitziel NO, Fouchier SW, Sjouke B et al. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013; 33(12): 2909–2914. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.113.302426>.

116. Teslovich TM, Musunuru K, Smith AV et al. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. Nature 2010; 466(7307): 707–713. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nature09270>.

117. Ellis KL, Pang J, Chan DC et al. Familial combined hyperlipidemia and hyperlipoprotein(a) as phenotypic mimics of familial hypercholesterolemia: frequencies, associations and predictions. J Clin Lipidol 2016; 10(6):1329–1337.e3. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2016.08.011>.

127. Clayton EW. Why the Americans with Disabilities Act Matters for genetics. JAMA 2015; 313(22): 2225–2226. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.3419>.

128. Hopkins PN, Lane SR. Genotype-guided diagnosis in familial hypercholesterolemia: clinical management and concerns. Curr Opin Lipidol 2017; 28(2): 144–151. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/MOL.0000000000000397>.

129. Sturm AC. The role of genetic counselors for patients with familial hypercholesterolemia. Curr Genet Med Rep 2014; 2(2): 68–74. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s40142–014–0036–8>.