

UDK 616-008.9:577.125
UDK 616.127-008-073
COBISS.SR-ID 274930444

ISSN 0350-2899. - Vol. 43, br. 4 (2018), str. 188-192

POVEZANOST FAMILIJARNE KOMBINOVANE HIPERLIPIDEMIJE I AKUTNOG KORONARNOG SINDROMA

ASSOCIATION OF FAMILIAL COMBINED HYPERLIPIDEMIA WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Milica Kuljanin, Bojan Pavković, Aleksandra Huljić, Aleksandra Caričić, Bojan Prokić, Marija Zarić

DOM ZDRAVLJA „DR SIMO MILOŠEVIĆ” ČUKARICA, POŽEŠKA 82, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Familijarna kombinovana hiperlipidemija predstavlja nasledni poremećaj metabolizma lipida sa prevalencom od 40% među svim hiperlipoproteinemijama. Pripada grupi primarnih hiperlipoproteinemija. Karakteriše se povećanom proizvodnjom apolipoproteina B, povišenim vrednostima LDL-a, VLDL-a i triglicerida. Udružena je sa ranom pojavom ateroskleroze i faktor je rizika za nastanak akutnog koronarnog sindroma. Prikazan je slučaj muškarca sa akutnim koronarnim sindromom nastalim usled aterosklerotskih promena koronarnih krvnih sudova uzrokovanih familijarnom kombinovanom hiperlipidemijom. Prikaz slučaja: Pacijent životne dobi 47 godina javio se lekaru zbog iznenada nastalog jakog bola u grudima. Anamnestički se saznaje da ranije otkrivene povišene vrednosti lipidnog statusa nisu medikamentozno tretirane, kao i da je sličan poremećaj prisutan kod više članova porodice (majka, sin). Pri fizikalnom pregledu bez patološkog nalaza. EKG zapis beleži promene po tipu ST elevacije, na osnovu čega je postavljena dijagnoza akutnog koronarnog sindroma, nakon čega je hospitalizovan u koronarnoj jedinici. Koronarografijom su verifikovane signifikantne aterosklerotske promene koronarnih krvnih sudova. Sprovedena je hirurška revaskularizacija miokarda dvostrukim aortokoronarnim bypass-om. Laboratorijskim analizama je potvrđen poremećaj lipidnog statusa: holesterol 13,87 mmol/L, LDL 6,26 mmol/L, trigliceridi 5,1 mmol/L i uz konsultaciju endokrinologa postavljena dijagnoza familijarne kombinovane hiperlipidemije. Narednih sedam godina pacijentu je pored medicinske nutritivne terapije i redovne fizičke aktivnosti propisana i medikamentozna terapija visokim dozama hipolipemika, što sve nije dovelo do zadovoljavajućih rezultata. U međuvremenu pacijent oboleva od dijabetes melitusa, arterijske hipertenzije i gihta, što pored neregulisane hiperlipoproteinemije i pozitivnog herediteta za kardiovaskularne bolesti povećava rizik za novi kardiovaskularni događaj. Zbog nezadovoljavajućeg lipidnog statusa i povećanog kardiovaskularnog rizika, šest godina nakon prvih kliničkih manifestacija nastalih usled poremećaja metabolizma lipida, počinje da se sprovodi ekstrakorporalna lipofereza dva puta mesečno kao dopuna medikamentoznoj terapiji. Rekoronarografijom obavljenom trinaest godina nakon prve hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma beleži se značajna stenozna u proksimalnom delu cirkumfleksne grane (LCX) sa stenozom od 80% i postavlja indikacija za ponovni aortokoronarni bypass. Na osnovu ovog prikaza može se zaključiti da je kod ovog pacijenta izostala rana kontrola faktora rizika, koja ima prevashodni značaj u prevenciji progresije koronarne ateroskleroze. Pravovremenom dijagnostikom i primenom adekvatnih terapijskih procedura, moguće je poboljšati kvalitet života i sprečiti po život opasne komplikacije familijarne kombinovane hiperlipidemije.

Ključne reči: familijarna kombinovana hiperlipidemija, akutni koronarni sindrom, lipofereza, aortokoronarna by-pass hirurgija.

Summary: Familial combined hyperlipidemia is a hereditary disorder of lipid metabolism with a prevalence of 40% among all hyperlipoproteinemias. It belongs to the group of primary hyperlipoproteinemia. It is characterized by increased production of apolipoprotein B, elevated values of LDL, VLDL and triglycerides. It is associated with early onset of atherosclerosis and represents a risk factor for the occurrence of acute coronary syndrome. This case study shows a man with acute coronary syndrome due to atherosclerotic changes in coronary blood vessels caused by familial combined hyperlipidemia. Retrospective analysis of the medical record and personal medical documentation of the

patient was done. Case report: A 47-year-old man reported to the doctor because of sudden severe pain in the chest. Anamnestically, the previously detected elevated levels of lipid status have not been treated by medicaments, and a similar disorder was present in several family members (mother, son). Physical examination was without a pathological finding. The ECG record registered changes of ST elevation type, and suspicion on acute coronary syndrome was raised, after which he was hospitalized in the coronary unit. Coronography verified manifested atherosclerotic changes in coronary blood vessels. Surgical myocardial revascularization was performed with double aortocoronary bypass. Laboratory analyses confirmed the lipid status disorder: cholesterol 13.87 mmol/L, LDL 6.26 mmol/L, triglycerides 5.1 mmol/L and diagnosis of familial combined hyperlipidemia was established with endocrinologists consultation. For the next seven years, in addition to medical nutritional therapy and ordinary physical activity, medicamentous therapy with high doses of hypolipemics was prescribed, but it did not lead to satisfactory results. In the meantime, the patient was suffering from diabetes mellitus, arterial hypertension and gout, which in addition to unregulated hyperlipoproteinemia and positive heredity for cardiovascular disease increase the risk of a new cardiovascular event. Because of unsatisfactory lipid status and increased cardiovascular risk, six years after the first clinical manifestations due to lipid metabolism disorder, application of extracorporeal lipopheresis started twice a month as a supplement to medication therapy. The last coronarography conducted thirteen years after the first hospitalization due to acute coronary syndrome, a significant stenosis of coronary blood vessels was revealed and an indication for a new bypass was set. Based on this case study it can be concluded that early control of the risk factors is missing, with great importance in the progression of coronary atherosclerosis. With timely diagnosis and application of adequate treatment, it is possible to improve the quality of life and prevent the life-threatening complications of familial combined hyperlipidemia.

Key words: familial combined hyperlipidemia, acute coronary syndrome, lipopheresis.

UVOD

Porodična kombinovana hiperlipidemija (FCHL) predstavlja nasledni poremećaj metabolizma lipida [1]. Pripada grupi primarnih hiperlipoproteinemija [2]. Ovaj složeni genetski poremećaj karakteriše povišen nivo serumskog holesterola i/ili triglicerida, kao i apolipoproteina B [3]. Višestruki hiperlipemični fenotipi mogu se detektovati u iste osobe, kao i u istoj porodici [1]. Heterogeni profil lipida ukazuje da je FCHL multifaktorijalno oboljenje u kojem nekoliko gena utiče na krajnji metabolizam lipida i lipoproteina [4]. Povišeni nivoi u plazmi lipoproteina veoma niske gustine (VLDL) i lipoproteina niske gustine (LDL) karakteristični su za poremećaj, a lipoprotein visoke gustine (HDL) je često nizak [5]. Povećana hepatična sekrecija VLDL-a je centralna za patogenezu FCHL [5]. Prevalenca FCHL u opštoj populaciji u Zapadnom svetu iznosi 1-2% [5], po izvesnim istraživanjima i do 6% [6]. Prevalenca FCHL je 10-20% kod pacijenata sa preuranjenim koronarnim oboljenjem [7], dok je u porodicama sa preuranjenom koronarnom bolešću srca zabeležena stopa prevalencije od 15-20% [8]. Kod ispitanika sa infarktom miokarda životne dobi ispod 60 godina prevalenca FCHL iznosi

približno 20% [9]. Učestalost FCHL među svim hiperlipoproteinemijama iznosi 40% [10].

FCHL je heterogeni poremećaj sa visokim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja [6]. To je najčešći aterogeni poremećaj lipidnog metabolizma [1]. Lipidni profil je uobičajeno povezan sa nepovoljnim smanjenjem koncentracije HDL-a, povišenog apolipoproteina B i povećane koncentracije aterogene sd-LDL podfrakcije [5]. Visoki nivoi lipoproteina koji sadrže apolipoprotein B, najčešće nošeni od strane LDL-a, predstavljaju važan faktor rizika za koronarnu bolest srca [11]. Nekoliko velikih, prospektivnih studija u opštoj populaciji, potvrdilo je povezanost sd-LDL-a sa koronarnim događajima [12].

Ovaj rad prikazuje slučaj muškarca sa akutnim koronarnim sindromom nastalim usled aterosklerotskih promena koronarnih krvnih sudova uzrokovanih familijarnom kombinovanom hiperlipidemijom u cilju evaluacije znanja o metaboličkim faktorima rizika za nastanak koronarne bolesti srca. Primenjen je metod retrospektivne analize medicinske dokumentacije.

PRIKAZ PACIJENTA

Muškarac životne dobi 47 godina javio se lekaru zbog iznenada nastalog jakog bola u grudima. Anamnestički se saznaje da su ranije otkrivene povišene vrednosti lipidnog statusa koje nisu medikamentozno tretirane, kao i da je sličan poremećaj prisutan kod više članova porodice (majka, sin). Pri fizikalnom pregledu bio je bez patološkog nalaza. EKG zapis beleži sinusni ritam sa frekvencijom od 85/min, uz elevaciju ST segmenta u odvodima D1, AVL i V2-V6, na osnovu čega je postavljena sumnja na akutni koronarni sindrom. Uz asistenciju Službe hitne medicinske pomoći pacijent je preveden u nadležnu bolničku ustanovu i hospitalizovan u koronarnoj jedinici, gde je učinjena detaljna dijagnostička evaluacija. Ehokardiografski registrovana je hipokinezija anterolateralnog i septalnog dela miokarda, uz EF od 35%. Koronarografijom su verifikovane izražene aterosklerotske promene koronarnih krvnih sudova, od kojih su najizraženije bile u proksimalnoj trećini LAD arterije (leva prednja descendenta) sa stenozom od 75% i distalnom delu leve cirkumfleksne grane (LCX) sa stenozom od 85%. Sprovedena je hirurška revaskularizacija miokarda dvostrukim aortokoronarnim bypass-om. Laboratorijskim analizama je potvrđen poremećaj lipidnog statusa: holesterol 13,87 mmol/L, LDL 6,26 mmol/L, trigliceridi 5,1 mmol/L. Konsultovan je endokrinolog, nakon čega je postavljena dijagnoza familijarne kombinovane hiperlipidemije. Narednih sedam godina pacijentu je pored medicinske nutritivne terapije i redovne fizičke aktivnosti propisana i medikamentozna terapija visokim dozama hipolipemika (najpre 80 mg atorvastatina, zatim 40 mg rosuvastatina), što sve nije dovelo do zadovoljavajućih rezultata. U međuvremenu pacijent oboleva od dijabetes melitusa, arterijske hipertenzije i gihta, što pored neregulisane hiperlipoproteinemije i pozitivnog herediteta za kardiovaskularne bolesti povećava rizik za novi kardiovaskularni događaj. Zbog nezadovoljavajućeg lipidnog statusa i povećanog kardiovaskularnog rizika, šest godina nakon prvih kliničkih manifestacija nastalih usled poremećaja metabolizma lipida, počinje da se sprovodi ekstrakorporalna lipofereza dva puta mesečno kao dopuna medikamentoznoj terapiji. Poslednjim koronarografskim pregledom obavljenim trinaest godina nakon prve

hospitalizacije zbog akutnog koronarnog sindroma beleži se značajna stenozna koronarnih krvnih sudova i postavlja indikacija za ponovni bypass. Intervencija bi trebalo da se sprovede u narednih 6 meseci.

DISKUSIJA

FCHL je poremećaj povezan sa preuranjenom bolešću koronarnih arterija, a često je povezan i sa dijabetesom melitusom tipa 2, arterijskom hipertenzijom i centralnom gojaznošću [13]. U literaturi se mogu naći podaci koji potvrđuju nepovoljan tok nelečene FCHL, što se podudara sa razvojem kardiovaskularnih i metaboličkih komorbiditeta opisanih kod prikazanog pacijenta. Pacijenti sa FCHL u poređenju sa zdravim kontrolama predisponirani su za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2, što je delimično objašnjeno povećanom insulinskom rezistencijom [14].

Kardiometabolički faktori rizika kao što su hipertenzija i metabolički sindrom su nezavisni prediktori velikih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata sa FCHL [15]. Ovi pacijenti imaju veoma visoki rizik od koronarne bolesti srca i cerebrovaskularne bolesti, što potvrđuju i studije porodica [16]. Prisustvo metaboličkog sindroma, definisanog po kriterijumima SZO, predstavlja marker kardiovaskularnog rizik kod osoba sa FCHL [17]. Istraživanja potvrđuju da identifikovanje i lečenje metaboličkog sindroma (uključujući sve abnormalnosti lipida) donosi koristi jer se većina povezanih koronarnih rizika čini delom karakteristika metaboličkog sindroma [6].

Brojne studije utvrdile su da ozbiljna dislipidemija, uključujući i hiperholesterolemiju i hipertrigliceridemiju, predstavljaju značajne faktore rizika za razvoj bolesti perifernih arterija i negativnih ishoda zdravlja, koji se u velikoj meri, odnose na promene strukture aterosklerotskih plakova, lezije i depozite masti unutar vaskularnog lumena, sklonosti za stvaranjem embolusa, što doprinosi nastanku okluzivnih bolesti praćenih nizvodnim oštećenjem tkiva/organa [18].

FCHL se odlikuje tendencijom pojavljivanja koronarne bolesti pre 60. godine [19], što životna dob od 47 godina u vreme nastanka akutnog infarkta miokarda prikazanog pacijenta i potvrđuje. Izvesna istraživanja ukazuju da pacijenti sa FCHL imaju jako povećan rizik od akutnog infarkta miokarda i koronarne bolesti

srca u poređenju sa opštom populacijom, pri čemu je najveći rizik u životnoj dobi od 25 do 39 godina, kod oba pola [20].

Kada je koronarna bolest srca u dužem periodu klinički nemanifestna, kao što je to bio slučaj kod prikazanog pacijenta, od značaja je blagovremena dijagnostika i tretman dislipidemije. Nalazi studije vaskularne reaktivnosti pokazuju da se endotelna disfunkcija javlja u sistemskim arterijama asimptomatskih pacijenata sa FCHL [21]. Rano otkrivanje i rano lečenje FCHL doprinosi prevenciji koronarne bolesti srca. Iako izuzetno efikasna u kratkom roku, lipofereza zahteva ponavljanu upotrebu da bi se postigli dugoročni efekti neophodni za uspešno smanjenje rizika od vaskularnih oboljenja [22]. Kombinacija statina sa lekovima kao što su omega-3 polinenasićene masne kiseline, fibrati i nikotinska kiselina,

može biti efikasan način tretmana [23] posebno uz dodavanje PCSK9 inhibitora evolocumaba (monoklonska antitela).

Kontrola faktora rizika ima veliki značaj u prevenciji kardiovaskularnih bolesti. Identifikovanje i lečenje svih abnormalnosti lipida u serumu značajno je za smanjenje rizika od nastanka kardiovaskularnih događaja. Relativno dug asimptomatski period i ranu životnu dob u kojoj nastaju kardiometaboličke komplikacijekod pacijenata sa FCHL treba imati na umu u cilju blagovremene redukcije rizika za nastanak nepovoljnog ishoda bolesti.Pravovremenom dijagnostikom i primenom adekvatnih terapijskih procedura, moguće je poboljšati kvalitet života i sprečiti potencijalne, po život opasne, komplikacije FCHL.

LITERATURA:

- Sentinelli F, Minicocci I, Montali A, Nanni L, Romeo S, Incani M, et al. Association of RXR-Gamma Gene Variants with Familial Combined Hyperlipidemia: Genotype and Haplotype Analysis. *J Lipids*. 2013;517943. Epub 2013 Oct 13. doi: 10.1155/2013/517943.
- Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1965; 31 (3): 321-7. doi:10.1161/01.CIR.31.3.321.
- Horswell SD, Fryer LG, Hutchison CE, Zindrou D, Speedy HE, Town MM, et al. CDKN2B expression in adipose tissue of familial combined hyperlipidemia patients. *J Lipid Res*. 2013;54(12):3491-505. doi: 10.1194/jlr.M041814.
- Van Himbergen TM, Otokoza S, Matthan NR, Schaefer EJ, Buchsbaum A, Ai M, et al. Familial combined hyperlipidemia is associated with alterations in the cholesterol synthesis pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30 (1): 113-20. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.196550.
- Auer S, Hahne P, Soyol SM, Felder T, Miller K, Paulmichl M, et al. Potential role of upstream stimulatory factor 1 gene variant in familial combined hyperlipidemia and related disorders. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012;32(6):1535-44. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.245639.
- Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, Province MA, Pankow JS, Eckfeldt JH, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation*. 2003; 108 (5): 519-23. doi.org/10.1161/01.CIR.0000081777.17879.85.
- Lopez-Ruiz A, Jarabo MM, Martinez-Triguero ML, Morales-Suarez-Varela M, Sola E, Banuls C, et al. Small and dense LDL in familial combined hyperlipidemia and N291S polymorphism of the lipoprotein lipase gene. *Lipids Health Dis*. 2009; 8: 12. Epub 2009 Mar 31. doi: 10.1186/1476-511X-8-12.
- Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D, Goliasch G, Wagner O, Gerhold L, et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (<=40 years of age). *Eur Heart J*. 2009; 30: 1073-1079. doi: 10.1093/eurheartj/ehp051.
- Rader DJ, Hobs HH . Disorders of lipoprotein metabolism. In: , Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical. 2008. p. 2416-2429.
- Milašinović G, urednik. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje lipidskih poremećaja, Beograd: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije; 2012.
- Koh KK, Quon MJ, Rosenson RS, Chung WJ, Han SH. Vascular and metabolic effects of treatment of combined hyperlipidemia: focus on statins and fibrates. *Int J Cardiol*. 2008;124(2):149-59. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.04.080.
- Gentile M, Calcaterra I, Strazzullo A, Pagano C, Pacioni D, Speranza E, et al. Effects of Armodipid Plus on small dense LDL particles in a sample of patients affected by familial combined hyperlipidemia. *Clin Lipidol*. 2015; 10 (6): 475-80. doi: 10.2217/clp.15.37.
- Mata P, Alonso R, Ruiz-Garcia A, Diaz-Diaz JL, González N, Gijon-Conde T, et al. Familial combined hyperlipidemia: consensus document. *Semergen*. 2014;40(7):374-80. doi: 10.1016/j.semerng.2014.07.007.
- Brouwers MC, van der Kallen CJ, Schaper NC, van Greevenbroek MM, Stehouwer CD. Five-year incidence of type 2 diabetes mellitus in patients with familial combined hyperlipidaemia. *Neth J Med*. 2010;68(4):163-7.
- Skoumas I, Masoura C, Aznaouridis K, Metaxa V, Tsokanis A, Papadimitriou L, et al. Impact of cardiometabolic risk factors on major cardiovascular events in patients with familial combined hyperlipidemia. *Circ J*. 2013; 77 (1): 163-8. doi:10.1253/circj.CJ-12-0320.
- Gaddi A, Cicero AF, Odoo FO, Poli AA, Paoletti R. Practical guidelines for familial combined hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3 (6): 877-86.
- Martinez-Hervas S, Real JT, Priego A, Sanz J, Martín JM, Carmena R, et al. Familial combined hyperlipidemia,

- metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59 (11): 1195-8.
18. Stapleton PA, Goodwill AG, James ME, D'Audiffret AC, Frisbee JC. Differential impact of familial hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia on vascular wall and network remodeling in mice. *Microcirculation.* 2010;17(1):47-58. doi: 10.1111/j.1549-8719.2009.00003.x.
 19. Eurlings PM, van der Kallen CJ, Geurts JM, van Greevenbroek MM, de Bruin TW. Genetic dissection of familial combined hyperlipidemia. *Mol Genet Metab.* 2001; 74 (1-2): 98-104.
 20. Mundal LJ, Igland J, Veierod MB, Holven KB, Ose L, Selmer RM, et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart.* 2018; 104(19): 1600-7. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312706.
 21. De Michele M, Iannuzzi A, Salvato A, Pauciullo P, Gentile M, Iannuzzo G, et al. Impaired endothelium-dependent vascular reactivity in patients with familial combined hyperlipidaemia. *Heart.* 2007; 93(1): 78-81. doi: 10.1136/hrt.2006.093278.
 22. Brown WV, Brook R, Hemphill LC, Moriarty PM. The use of lipopheresis in the practice of clinical lipidology. *J Clin Lipidol.* 2012; 6(2): 98-104. doi: 10.1016/j.jacl.2011.12.003.
 23. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2005; 95 (4): 462-8.