

Клиническое наблюдение гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии

Меситская Д.Ф.¹, Балашова М.С.^{1,2}, Жученко Н.А.¹, Потапкина А.Е.¹

1 — ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
119991, г. Москва, ул. Трубецкая дом 8, стр. 2

2 — ООО Центр Генетики и Репродуктивной Медицины «ГЕНЕТИКО»
119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 3, корп. 1

Описан клинический случай гомозиготной формы гиперхолестеринемии. У пациентки с признаками дисплазии соединительной ткани (переразгибание локтевых и коленных суставов), наличием ксантом на локтях обеих рук и на ахилловых сухожилиях, выявлено повышение общего холестерина до 15,36 ммоль/л. При таргетном секвенировании 14-ти генов, ответственных за гиперхолестеринемии выявлено 2 варианта в гене *LDLR*: с.1889G>C (p.S630T) и с.663_683dupCTGCAAGGACAAATCTGAGGA в компаунд-гетерозиготном состоянии.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, ксантоматоз, *LDLR*

Для цитирования: Меситская Д.Ф., Балашова М.С., Жученко Н.А., Потапкина А.Е. Клиническое наблюдение гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии. *Медицинская генетика* 2020; 19(5): 39-40.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.39-40

Автор для корреспонденции: Меситская Динара Фератовна, e-mail: aranid980@gmail.com

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Clinical case of homozygous familial hypercholesterolemia

Mesitskaya D.F.¹, Balashova M.S.^{1,2}, Zhuchenko N.A.¹, Potapkina A.E.¹

1 — I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)
Trubetskaya str. 8-2, Moscow, 119991, Russian Federation

2 — Center of Genetics and Reproductive Medicine GENETICO Limited Liability Company
Gubkina str., 3, Bld. 1, Moscow 119333, Russian Federation

This report describes a clinical case of homozygous hypercholesterolemia. A patient with signs of connective dysplasia (elbow and knee joints hyperextension), presences xanthomatosis of on the elbows of both hands and on Achilles tendons showed an increase in total cholesterol to 15.36 mmol/l. Target sequencing of 14 genes responsible for hypercholesterolemia revealed variants in *LDLR* gene: c.1889G>C (p.S630T) and c.663_683dupCTGCAAGGACAAATCTGAGGA in a compound heterozygous form.

Keywords: family hypercholesterolemia, xanthomatosis, *LDLR*

For citation: Mesitskaya D.F., Balashova M.S., Zhuchenko N.A., Potapkina A.E. Clinical case of homozygous familial hypercholesterolemia. *Medical genetics*. 2020; 19(5): 39-40. (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.05.39-40

Corresponding author: Mesitskaya Dinara, e-mail: aranid980@gmail.com

Funding. The authors received no funding to declare.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Семейная гиперхолестеринемия — моногенное заболевание, сопровождающееся значительным повышением уровня холестерина в крови. Наиболее часто возникает вследствие мутаций в генах рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), апо-липопротеина (*ApoB*) и протеинконвертазы субтилизин/кексин 9-го типа (*PCSK9*), а в редких случаях — и в некоторых других генах. Клинически и молекулярно-генетически выделяют 2 формы семейной гиперхолесте-

ринемии: гетерозиготная (уровень холестерина крови 7,5-14 ммоль/л) и гомозиготная (уровень холестерина крови 14-26 ммоль/л). Частоту гетерозиготной формы оценивают в 1 на 200—500 человек, а гомозиготной — в 1 на 300000—1000000 человек, однако, вероятнее всего, эти цифры занижены вследствие гиподиагностики данного состояния [1]. В данном сообщении мы приводим клиническое наблюдение пациентки с гомозиготной формой гиперхолестеринемии.

Пациентка Г. 2001 года рождения, обратилась в Клинику управления здоровьем (Сеченовский Университет) с жалобами на общую слабость, эпизоды пресинкопальных состояний в душном помещении. Эпизодически беспокоит тошнота и рвота во время движения транспорта. В возрасте 10 лет у пациентки появилась ксантома в области левого локтя, которая медленно росла. При биохимическом анализе крови было выявлено повышение холестерина до 16 ммоль/л, терапии не получала. В возрасте 15 лет появилась ксантома на правом локте, в биохимическом анализе крови отмечено повышение холестерина до 21 ммоль/л, назначены статины (аторвастатин («липримар»)) в дозе 10 мг, позже дозу аторвастатина увеличили до 20 мг и далее до 40 мг с положительным эффектом: уменьшение диаметра ксантом, падение уровня холестерина до 8,1 ммоль/л, ЛПНП до 6,52 ммоль/л).

На момент обследования пациентка самостоятельно отменила прием препаратов, что вызвало повышение уровня холестерина. Оперативные вмешательства: тонзилэктомия в возрасте 10 лет. Часто ОРВИ, повышение температуры до 37 С без особых причин. Миопия слабой степени. Семейный анамнез: родители находятся в кровнородственном браке (троюродные сибсы). При семейном скрининге у отца пробанда (46 лет) выявлено повышение холестерина до 10,3 ммоль/л, у матери (43 года) — до 16,31 ммоль/л, у младшего брата (14 лет) — 5,0 ммоль/л, у старшей сестры (21 год) — 5,71 ммоль/л. У родителей сердечно-сосудистых событий не отмечалось, отец страдает сахарным диабетом 2 типа, дед по отцовской линии перенес ранний инфаркт миокарда в 40 лет, умер в 65 лет от повторного инфаркта миокарда. Осмотр: Телосложение нормостеническое. Рост 162 см, вес 51 кг. Кожа и видимые слизистые нормальной окраски. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум на верхушке сердца. Частота сердечных сокращений 75 уд/мин, артериальное давление 105/75 мм рт.ст. Имеются признаки дисплазии соединительной ткани: переразгибание локтевых и коленных суставов. На локтях обеих рук присутствуют множественные ксантомы от 0,5 до 1,5 см в диаметре. Также ксантомы обнаруживаются на ахилловых сухожилиях и в области пятки. Липидного кольца на периферии роговицы не отмечается.

Биохимический анализ крови: триглицериды 0,9 ммоль/л, ЛПНП 13,8 ммоль/л, ЛПВП 1,1 ммоль/л, ЛПОНП 0,41 ммоль/л, холестерин 15,36 ммоль/л. Остальные показатели — норма. Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов: гемодинамически значимого поражения не выявлено. ЭХО-КГ: значимых отклонений от нормы не выявлено. ЭКГ: тенденция к синусовой тахикардии. На основании клинических и лабораторных данных был поставлен диагноз: *семейная гиперхолестеринемия; множественный ксантоматоз*.

В лаборатории селективного скрининга Медико-генетического научного центра было проведено таргетное секвенирование 14-ти генов, ответственных за гиперхолестеринемия. Выявлено 2 варианта в гене *LDLR*:

1. Патогенный вариант с.1889G>C (p.S630T) в гетерозиготном состоянии. Данный вариант был ранее описан в литературе у пациентов с семейной аутосомно-доминантной гиперхолестеринемией.

2. Вариант с неизвестным клиническим значением с.663_683dupCTGCAAGGACAAATCTGAGGA в гетерозиготном состоянии. Этот вариант не был ранее описан в литературе, однако в данном регионе описаны патогенные мутации.

С целью установления, в цис- или транс-положении находятся данные варианты, был рекомендован поиск выявленных вариантов у родителей пациентки, в настоящее время анализ находится в работе. Таким образом, у пациентки выявлена значимая гиперхолестеринемия при нормальном уровне триглицеридов, ЛПВП и ЛПОНП, что свидетельствует о гиперхолестеринемии типа IIa. Вероятнее всего, выявленные при молекулярно-генетическом исследовании варианты имеют непосредственное отношение к наблюдаемой клинической картине. Для подтверждения патогенности варианта с неизвестным клиническим значением необходимо получить результаты обследования родственников пациентки. У ближайших родственников пациентки также наблюдается повышение уровня холестерина, однако не настолько выраженное, что позволяет предположить наличие у них гетерозиготной формы гиперхолестеринемии и рекомендовать своевременное обращение за медицинской помощью на доклиническом этапе заболевания.

Выводы

При подозрении на наследственную гиперхолестеринемия крайне важно проведение генетического исследования, которое позволяет уточнить прогноз для пробанда и его родственников, а также определить риск для деторождения.

При выявлении редких гомозиготных случаев гиперхолестеринемии необходима пожизненная терапия, направленная на снижение уровня холестерина. Адекватный подбор препаратов позволяет существенно снизить риск жизнеугрожающих осложнений гиперхолестеринемии.

Литература/ References

1. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E., et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *European Heart Journal*, 2015, 35: 1–14.