

Perekondliku hüperkolesteroleemia diagnostika ja selle kitsaskohad

Svenno Saan¹

Juhendajad: Kaido Paapstel², Alar Irs³

Perekondlik hüperkolesteroleemia (PH) on geneetiline häire, mida iseloomustab ennekõike väikse tihedusega lipoproteiinide (ingl *low density lipoproteins*, LDL) eriti suur sisaldus veres. Väljendunud hüperkolesteroleemia soodustab ateroskleroosi teket ja arengut, mistõttu on PHga seotud geenimutatsiooni kandjate südame- ja veresoonehaigustesse haigestumus ja suremus võrreldes üldrahvastikuga oluliselt suuremad. Paraku on PH üleilmselt, sealhulgas ka Eestis, jätkuvalt aladiagnostitud. Aladiagnostimise võimalikeks põhjusteks peetakse ebapiisavat teadlikkust haigusest ja selle diagnostikast, kaasuvaid sekundaarse hüperkolesteroleemia põhjuseid, diagnoosikriteeriumite ebatäpsust ning geneetiliste testide kallidust. Enamasti piisab PH diagnoosimisel anamneesist, füüsilisest läbivaatusest ja vere LDL-kolesterooli sisalduse määramisest. Mõnedel juhtudel on otstarbekas kasutada lisaks ka geneetilisi teste. Uue diagnoositud juhu korral soovitatakse perekonna kaskaadskriiningut peamiselt kliiniliste, kuid võimaluse korral ka geneetiliste uuringute abil. PH ravi seisneb vere LDL-kolesterooli sisalduse vähendamises, milleks tänapäeval kasutatakse enamasti statiine, esetimiibi ning subtilisiini ja keksiini sarnase prooteiini konverteas 9 (PCSK9) inhibiitoreid, harvemal juhul ka LDL-afereesi.

Perekondlik hüperkolesteroleemia (PH) on valdavalt autosoom-dominantselt päranduv haigus, millele on iseloomulik väikse tihedusega lipoproteiinide (ingl *low-density lipoprotein*, LDL) kõrge tase vereplasmas (1). LDLid on peamised ateroskleroosi arengut soodustavad lipoproteiinid. Veresoone sisekesta ehk endoteeli funktsiooni häirimisel tungivad LDLi osakesed veresoone seinale, kus koostöös muude patogeneetiliste mehhanismidega põhjustavad kolesterooli ladestumist ning ateroosi teket (2).

LDL-kolesterooli hulka plasmas on võimalik määrata otseselt või hinnata arvutuslikult, rakendades Friedewaldi valemit: $\text{LDL-kolesterool (mmol/l)} = \text{üldkolesterool (mmol/l)} - \text{HDL-kolesterool (mmol/l)} - (0,45 \times \text{triglütseriidid (mmol/l)})$.

Peamised geenid, mille mutatsioonid PHd põhjustavad, on *LDLR* (LDL-retseptor), *ApoB* (apolipoproteiin B) ja *PCSK9* (subtilisiini ja keksiini sarnase prooteiini konverteas 9), seejuures on 95%-l juhtudest PH põhjustatud *LDLR*i mutatsioonist (1, 2). Viimase korral on häirunud LDLi aineosakesi siduvate retseptorite funktsioon ja vähenenud nende hulk ning see viib LDL-kolesterooli sisalduse suurenemiseni veres. Eristatakse haiguse

heterosügootset (HePH) ja homosügootset vormi (HoPH), neist viimast iseloomustavad vere ülisuur LDL-kolesterooli sisaldus ($> 15 \text{ mmol/l}$) ja haiguse raskem kulg (1).

Homosügootse vormi levimus jääb eri hinnangutel 1 : 1 000 000 ja 1 : 160 000 vahele (3), samas kui HePH-d põeb 1 inimene 250-st (4). Meeste ja naiste seas on levimus võrdne, kuid esineb variatsioone sõltuvalt vanusest ja geograafilisest piirkonnast (4). HePH esinemise korral on vere LDL-kolesterooli kontsentratsioon enamasti vahemikus 5–10 mmol/l ja üldkolesterooli kontsentratsioon vahemikus 9–14 mmol/l (1), HoPH korral vastavalt $> 15,5 \text{ mmol/l}$ ja 17–26 mmol/l (1). Mida suurem on vere LDL-kolesterooli sisaldus ja mida kauem liigne kolesterool veres püsib, seda suurem on inimese südame-veresoonehaiguste (SVH) risk (2). Kui PH jääb ravita, avaldub südame isheemiatõbi HePH korral tihti enne 60. eluaastat, HoPH puhul võib haigus ilmned juba enne 20. eluaastat (5).

Perekondliku hüperkolesteroleemia ravi seisneb LDL-kolesterooli sisalduse vähendamises (5). Esimese ravimivalikuna kasutatakse selleks tänapäeval statiine ja esetimiibi (5). Viimastel aastatel on LDL-

Eesti Arst 2021;
100(3):167–170

Saabunud toimetusse:
04.05.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
31.08.2020
Avaldatud internetis:
26.03.2021

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduse valdkonna arstiteaduse eriala 5. kursuse üliõpilane,
² Tartu Ülikooli südamekliinik,
³ TÜ Kliinikumi kardioloogiakliinik

Kirjavahetajaautor:
Svenno Saan
saansvenno@hotmail.com

Võtmesõnad:
perekondlik hüperkolesteroleemia, heterosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia, homosügootne perekondlik hüperkolesteroleemia

Eesti Arstiteadus-üliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

kolesterooli vähendavas ravis võetud uue ravimiklassina kasutusele subtilisiini ja keksiini sarnase prooteiini konverteeras 9 (PCSK9) inhibiitorid (2). PCSK9 on proteo-
lüütiline ensüüm, mis maksarakul LDL-
retseptoriga ühinedes suunab tekkinud

kompleksi endosomaalsele degradatsioonile, olles seeläbi vere LDL-kolesterooli sisalduse kaudne reguleerija.

PCSK9 inhibiitorid on tõhusad bioloogilised ravimid, mis vähendavad LDL-kolesterooli sisaldust veres kuni 60% ja on suhteliselt väheste teadaolevate kõrvaltoimetega. Praegu piirab nende laialdasemat kasutamist ennekõike võrdlemisi kallis hind (2).

PCSK9 inhibiitori lisamine raviskeemi on näidustatud ülikõrge SVH-riskiga patsientidel (vt tabel 1), kellel ei õnnestu LDL-kolesterooli eesmärkväärtust statiini ja esetimiibi kombinatsiooniga saavutada (2). Kui tegemist on haiguse homosügootse vormi või ravimiresistentse heterosügootse vormiga, võib kaaluda ka vere lipoproteiinide afereesi (5). Kui PH patsiendil on ateroskleroosiline kardiovaskulaarhaigus või mõni teine tabelis 1 toodud suur riskitegur, on tema ravi eesmärk LDL-kolesterooli sisalduse vähendamine vähemalt 50% algtasemest või LDL-kolesterooli väärtus < 1,4 mmol/l (2). Kui suuri riskitegureid ei ole, on eesmärk LDL-kolesterooli vähendamine vähemalt 50% algsisaldusest või LDL-kolesterooli sisaldus < 1,8 mmol/l (2). Samas mängivad rolli ka klassikalised SVH riskitegurid nagu ülekaal, hüpertensioon ja diabeet, mistõttu tuleb ravida ka neid (1).

Tabel 1. Olukorrad, millal perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsient kuulub ülikõrge SVH-riski kategooriasse (2)

Dokumenteeritud SVH anamneesis
Diabeet koos elundikahjustuse või vähemalt kolme klassikalise SVH riskiteguriga, näiteks suitsetamine, hüpertensioon ja ülekaal
1. tüüpi diabeet, mis on kestnud üle 20 aasta
Raske krooniline neeruhaigus (eGFR < 30 ml / min / 1,73 m ²)

eGFR – hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus; SVH – südame-veresoonkonna haigus.

Tabel 2. Hollandi Lipiidikliinikute Koostöövõrgustiku (*Dutch Lipid Clinic Network* ehk DLCN) diagnoosikriteeriumid (2). Igast rühmast läheb arvesse ainult üks, suurima väärtusega kriteerium. Kriteeriumite punktid liidetakse ning saadakse summa, mille alusel hinnatakse perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosi võimalikkust

Kriteeriumid	Punktid
1. Perekondlik anamnees	
Enneaegne (meestel vanuses < 55; naistel vanuses < 60) südame isheemiatõbi või LDL-kolesterooli sisaldus üle 95. protsentiili esimese astme sugulasel	1
Kõõlusantsotoomid ja/või korneaalarkus esimese astme sugulasel või LDL-kolesterooli sisaldus üle 95. protsentiili patsiendi alla 18aastasel lapsel	2
2. Kliiniline haiguslugu	
Enneaegne (meestel vanuses < 55; naistel vanuses < 60) südame isheemiatõbi	2
Enneaegne (meestel vanuses < 55; naistel vanuses < 60) peaju või perifeersete veresoonte haigus	1
3. Füüsikaline läbivaatus	
Kõõlusantsotoomid	6
Korneaalarkus enne 45. eluaastat	4
4. LDL-kolesterooli kontsentratsioon veres (ravimata)	
LDL-kolesterool ≥ 8,5 mmol/l	8
LDL-kolesterool 6,5–8,4 mmol/l	5
LDL-kolesterool 5,0–6,4 mmol/l	3
LDL-kolesterool 4,0–4,9 mmol/l	1
5. DNA analüüs	
Funktsionaalne mutatsioon geenides <i>LDLR</i> , <i>ApoB</i> või <i>PCSK9</i>	8
Patsiendi diagnoos	
Kindel perekondlik hüperkolesteroleemia	> 8
Tõenäoline perekondlik hüperkolesteroleemia	6–8
Võimalik perekondlik hüperkolesteroleemia	3–5
Ebatõenäoline perekondlik hüperkolesteroleemia	< 3

Perekondliku hüperkolesteroleemia diagnostika

PH õigeaegne diagnoosimine võimaldab muu hulgas ennetada südame isheemiatõvest tingitud suremust (1, 5). Haigus diagnoositakse harilikult kliiniliste kriteeriumite alusel, millest ühed levinumad on Hollandi Lipiidikliinikute Koostöövõrgustiku kriteeriumid (vt tabel 2) (2). Teatud olukordades võib arst otsustada teha lisaks ka geneetilisi uuringuid.

Uue perekondliku hüperkolesteroleemia juhu diagnoosimise järel soovitatakse sõeltestida haiguse suhtes ka tema esimese astme sugulasi (2). Kui esimesena diagnoositud patsiendi ehk indekspatsiendi sugulasel diagnoositakse samuti PH, peaks uurima omakorda ka tema esimese astme sugulasi ja nii edasi (6). Sellist protsessi nimetatakse kaskaadskriininguks ja see on teadaolevalt kõige kulutõhusam meetod uute PH-juhtude leidmiseks (6, 7). Umbes pool sellisel viisil sõeltestitud patsientidest peaksid olema samuti haiged, kuna PH pärandub valdavalt autosoom-dominantselt

(6). Kui ei ole homosügootse vormi kahtlust, võib lapsi PH suhtes testida alates 5. eluaastast (2).

Kui PH diagnoos on Hollandi Lipiidikliinikute Koostöövõrgustiku (DLCN) kriteeriumite kohaselt kindel või tõenäoline, on soovitatav teha patsiendile ka geneetiline uuring (5). Kui uurimise tulemusena leitakse põhjuslik mutatsioon, tuleks kaaluda ka patsiendi esimese astme sugulaste uurimist leitud mutatsiooni suhtes (5). Seega on sama mutatsiooni suhtes testimist võimalik rakendada osana kaskaadskriiningust, kusjuures ühe konkreetse mutatsiooni uurimine perekonnas on oluliselt odavam kui indekspatsiendile tehtud laiapõhjalisem geneetiline uuring (5, 7). Lisaks võib kindla mutatsiooni tuvastamine aidata kaasa PH diagnoosimisele lapseas ning mõjutada ravivalikuid (8).

Osal PH mutatsiooniga patsientidest on LDL-kolesterooli sisaldus normi piires, ent nende SVH-risk on siiski oluliselt suurem kui sama LDL-kolesterooli sisaldusega isikul, kel PH mutatsioon puudub (9). Geneetiline sõeltestimine võimaldab ka nende patsientide õigeaegset ravi (9). Samas, kui geneetiline testimine pole võimalik, tuleks haigust diagnoosida ja teha kaskaadskriining kliiniliste kriteeriumite põhjal (10). Kui DLCN skoor on 5 või vähem, siis enamikul juhtudel geenitestid näidustatud ei ole (10).

PH-le tasuta mõelda ehk indekspatsiente tuleks tuvastada järgmistel juhtudel (2):

- 1) vere üldkolesterool ≥ 8 mmol/l ilma ravita täiskasvanul või täiskasvanud pereliikmel (või üle 95. protsentiili vastavalt vanusele, soole ja riigile);
- 2) enneaegne südame isheemiatõbi patsiendil või tema pereliikmel;
- 3) kõõlusantoomid patsiendil või tema pereliikmel;
- 4) enneaegne kardiaalne äkksurm pereliikmel.

Erinevalt täiskasvanutest on laste puhul 1. kriteeriumiks vere üldkolesterooli sisaldus ≥ 6 mmol/l kas lapsel endal või tema lapseas õel või vennal (või üle 95. protsentiili vastavalt vanusele, soole ja riigile). Kriteeriumid 2–4 kehtivad analoogselt täiskasvanutega (5).

Varem on arutletud ka kõigi laste sõeltestimise vajaduse üle (5, 7). Seda on rakendanud näiteks Sloveenia (5, 10). Siiski ei ole PH kõiki hõlmava sõeltestimise tulemuslikkus ja kulutõhusus praegu veel selged (10).

Diagnostika kitsaskohad

PH sõeluuringud toovad esialgu tervishoiusüsteemile kaasa märkimisväärsed lisakulud. Lisaks meditsiinipersonalile, ravimitele ja laboratoorsetele uuringutele nõuavad ressursse ka geenitestidega kaasnevad nõustamised (5, 10). Samas on teada, et varane diagnostika ja ravi aitavad nendel haigetel ennetada südame isheemiatõve teket ja vähendada varajast suremust (1, 5).

PH on üle maailma jätkuvalt tugevalt aladiagnoositud ja arvatakse, et tuvastatud on vaid alla 1% kõikidest juhtudest (5). Aladiagnoosimise põhjuseid on mitmeid. Kuna SVH-l on PHst oluliselt leinumaid riskitegureid (nt hüpertensioon, ülekaal, diabeet), ei pruugi arstidel tihti PH kahtlust tekkidagi (5). Samuti võib hüperkolesteroleemia olla tingitud sekundaarsetest põhjustest nagu diabeet, hüpötüreoidism ning mitmed maksa- ja neeruhaigused (1). Sekundaarsete põhjuste välistamine on PH diagnoosimise üks eeldusi (1). PHd tuleks eristada ka muudest hüperkolesteroleemiaga kulgevatest geneetilistest haigustest, näiteks perekondlikust kombineeritud hüperlipideemiast. Viimase korral esineb patsiendil lisaks ka hüpertriglütserideemia ning diagnostika- ja ravisoovitused on seetõttu PH omadest mõnevõrra erinevad (2, 10).

Lisaks ei ole praegu PH diagnoosimiseks kasutatavad kliinilised kriteeriumid indekspatsientide leidmisel väga täpsed (1). Laialdaselt levinud Hollandi Lipiidikliinikute Koostöövõrgustiku kliiniliste kriteeriumite kõrval on PH diagnoosimiseks kasutusel ka Simon Broome'i ja MEDPED (*Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths*) kriteeriumid (11, 12). Hiljuti välja töötatud FAMCAT (*familial hypercholesterolaemia case ascertainment tool*) algoritm on näidanud PH diagnoosimisel häid tulemusi ennekõike esmatasandi meditsiinis ja on kliinilisse meditsiini alles juurutamisel (11, 12). Seega, vaid kliinilistele tunnustele tuginedes ei ole alati võimalik välja selgitada, kas LDL-kolesterooli suur sisaldus veres on tingitud PHst või sekundaarsetest põhjustest (1).

Sellistel juhtudel võib aidata neid seisundeid eristada geneetiline uurimine, kuigi pole selget üksmeelt, kas sellises olukorras on geenitest näidustatud või mitte (1). Samas on oluline teada, et geneetiliste uuringute tulemusena leitakse PH põhjuslik mutatsioon vaid 60–80%-l juhtudest, kus kliiniliste

kriteeriumite alusel näib PH tõenäoline või kindel (2). See viitab, et märkimisväärsel osal patsientidest on PH põhjuseks seni teadmata geenid (2). Kui kliiniliste kriteeriumite alusel on PH diagnoositud, tuleks siiski alustada LDL-kolesterooli sisaldust vähendavat ravi (5, 10).

Samuti on näidatud, et ligikaudu 15% inimestest, kellel on küll geenidefekti põhjal PH diagnoositud, ei ole LDL-kolesterooli sisaldus veres suurenenud (13). Selliste patsientide käsitluses ei ole veel täielikult selge, kas piisab LDL-kolesterooli sisalduse jälgimisest (13) või tuleks kohe alustada ravi (9).

Kokkuvõte

Perekondlik hüperkolesteroleemia on üleilmselt jätkuvalt aladiagnostitud ja selle võimalikeks põhjusteks peetakse muu hulgas ebapiisavat teadlikkust haigusest, hüperkolesteroleemia sekundaarsete põhjuste kaasumist, diagnostikriteeriumite ebatäpsust ja geneetilise testimise kallidust. Eesti PH-juhtude senisest tõhusamaks avastamiseks tuleks juba esmatasandi meditsiinis rakendada DLCN diagnostikriteeriumeid, kui rutiinselt määratud LDL-kolesterooli

sisaldus on suur või esinevad muud PH-le omased tunnused. Tõenäolise ja kindla PH diagnoosiga patsiente tuleb raviga PH ravijuhenditest lähtudes ning võimaluse korral suunata need patsiendid geneetilisele testimisele. Patsiendi lähisugulaste seas tuleks teha kaskaadskriining.

SUMMARY

Diagnostics of familial hypercholesterolaemia and its bottlenecks

Svenno Saan¹

Supervisors: Kaido Paapstel², Alar Irs³

Familial hypercholesterolaemia (FH) is generally diagnosed on the basis of clinical criteria. Cascade screening is used to identify new cases and, in certain situations, genetic testing is performed. Unfortunately, FH continues to be vastly underdiagnosed, possibly because of the low awareness of the condition, co-occurrence of causes of secondary hypercholesterolaemia, low accuracy of the diagnostic criteria and high costs of genetic testing.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,

² Department of Cardiology, University of Estonia, Estonia,

³ Cardiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Svenno Saan
saansvenno@hotmail.com

Keywords: familial hypercholesterolaemia, heterozygous familial hypercholesterolaemia, homozygous familial hypercholesterolaemia

KIRJANDUS / REFERENCES

- Hovingh G, Davidson M, Kastelein J, O'Connor A. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2013;34:962–71.
- Mach F, Baigent C, Catapano A, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:1111–88.
- Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg H, 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.
- Akiyama L, Genest J, Shan S, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016461.
- Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, 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;34:3478–90.
- Mytilinaiou M, Ioannis K, Mike K, Grammatopoulos DK, Randeve HS. Familial hypercholesterolemia: new horizons for diagnosis and effective management. *Front Pharmacol* 2018;9:707.
- Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries S, Neil H. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 2002;324:1303.
- Iacocca M, Hegele R. Recent advances in genetic testing for familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Mol Diagn* 2017;17:641–51.
- Khera A, Won H, Peloso G, et al. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2578–89.
- Watts G, Gidding S, Wierzbicki A, et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol* 2014;8:148–72.
- Weng S, Kai J, Akyea R, Qureshi N. Detection of familial hypercholesterolaemia: external validation of the FAMCAT clinical case-finding algorithm to identify patients in primary care. *Lancet Public Health* 2019;4:e256–e264.
- Weng S, Kai J, Neil H, Humphries S, Qureshi N. Improving identification of familial hypercholesterolaemia in primary care: Derivation and validation of the familial hypercholesterolaemia case ascertainment tool (FAMCAT). *Atherosclerosis* 2015;238:336–43.
- Huijgen R, Vissers M, Kindt I, et al. Assessment of carotid atherosclerosis in normocholesterolemic individuals with proven mutations in the low-density lipoprotein receptor or apolipoprotein B genes. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:413–7.