

Eesti perekondliku hüperkolesteroleemia käsitusjuhend

Margus Viigimaa^{1,2}, Mai Blöndal^{3,4}, Anu Hedman⁵, Piret Härma-Jöks⁵, Alar Irs³, Sander Pajusalu^{6,7}, Maila Raidmäe⁸, Martin Serg^{1,4}

Perekondlik hüperkolesteroleemia (FH, *familial hypercholesterolaemia*) on üks kõige sagedasem monogeenne dominantne pärilik haigus. FH-le on iseloomulik agressiivne, reeglina varases eas tekkiv ateroskleroosiprotsess. Selle haiguse korral on varase koronaarhaiguse esinemis-sagedus tavarahvastikust 20 korda suurem (1, 2).

Perekondlik hüperkolesteroleemia jaotatakse kaheks: heterosügootne ja homosügootne FH. Heterosügootne FH esineb ühel inimesel 200–500 inimese kohta (3). Eestis on FH levimus Eesti geenivaramu andmeil 1 : 177 (4). Samuti on leitud, et heterosügootne FH esineb ligi 5%-l alla 60aastastest ning kuni 20%-l alla 45aastastest müokardiinfarktihaigeist (3).

Homosügootse FH korral esineb kardiovaskulaarseid tüsistusi juba elu esimesel kümnendil ning tavaliselt jääb eluiga selle haiguse puhul alla 30 eluaasta. See on harva esinev haigus – ilmneb ühel inimesel 300 000-st. Homosügootne FH on

põhjustatud kahest haigusseose-lisest muutusest, üks mõlemas geenikoopias.

Heterosügootse FH korral on haigusseoseline muutus ühes geenikoopias. Tulemuseks on LDL-retseptori aktiivsuse vähenemine. Sellest tulenevalt on LDL-kolesterooli tase võrreldes tavarahvastikuga homosügootse FH korral 4–8 korda ja heterosügootse FH korral 2–3 korda kõrgem (5).

Perekondliku hüperkolesteroleemia mees- ja naissoostel tekib südame pärgarteri ehk koronaarhaigus 10–20 aastat varem võrreldes tervete meestega. Ravimata FHga meestest 50%-l esineb müokardiinfarkt enne 50. eluaastat. Ravimata FHga naistel aga tekib koronaarhaigus 20–30 aastat varem võrreldes tervete naistega ning 30%-l FHga naistest esineb müokardiinfarkt enne 60. eluaastat (6–8). Seetõttu on Ameerika Ühendriikide, Suurbritannia ja Euroopa ravijuhendis soovitatud statiinraviga alustada juba 8–10aastaselt, kuna varakult ravitud FHga lastel on hilisem koronaarhaigusesse haigestumise risk oluliselt väiksem võrreldes nende vanematega, kel on FH ning kelle ravi alustati täiskasvanueas (3, 9).

60–80%-l perekondliku hüperkolesteroleemia patsientidest esineb haigusseoseline muutus kolmest geenist ühes: LDL- (madala tihedusega lipoproteiinide) retseptori (*LDLR*) geen (kõige sagedasem), apolipoproteiin B-100 geen (*APOB*) või subtiliisiini ja keksiini sarnase prooteiini konverteas 9 (*PCSK9*) geen. Enamikul FHga patsientidest esineb LDL-retseptorit kodeeriva geeni muutus. Kõiki neid kolme geeni on võimalik analüüsida Eestis

molekulaarset diagnostikat pakku-vates laborites ning haigekassa hüvitab seda. Ligikaudu 20–30%-l FHga patsientidest ei leita geenimuutusi üles, aga teadusuuringud selles vallas toovad pidevalt uusi teadmisi juurde.

Väljendunud haigustunnuste korral ei ole FH diagnoosimisel geneetiline uuring iga kord tingimata vajalik, sest kliinilistel tunnustel põhineva diagnostika algoritm on Euroopas kokku lepitud ja see rajaneb Hollandi lipiidikliinikute võrgustiku skooril (*Dutch Lipid Clinic Network Score*, DLCNS) (vt tabel 1 ja 2). Samas on näidatud, et monogeenne FH korral on nii ravivastus kui ka prognoos halvemad võrreldes ilma tõestatud geenimuutusega FHga, kusjuures seda erinevust ei seleta erinevused LDL-kolesterooli tasemes. Seega aitab geeniinfo teadmine teha paremini nii raviotsuseid kui ka hinnata ateroskleroosilise kardiovaskulaarhaiguse riski (10).

KUIDAS DIAGNOOSITAKSE PEREKONDLIKKU HÜPERKOLESTEROLEEMIA?

Perekondlik hüperkolesteroleemia on tõenäoline, kui Hollandi lipiidikliinikute võrgustiku skoor on ≥ 6 (vt tabel 2).

Perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosimiskriteeriumites on oluline teada järgmisi andmeid:

- LDL-kolesterool ≥ 5 mmol/l täiskasvanul ja > 4 mmol/l < 16 aasta vanusel;
- lähisugulaste vanus kardiovaskulaarse tüsistuse olemasolul anamneesis,
 - kui esimese astme sugulastel (vanemad, õed, vennad,

Juhendit on tunnustanud Eesti Kardioloogide Selts, Eesti Lastearstide Selts ja Eesti Meditsiinigeneetika Selts.

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla

kardioloogiakeskus,

² Tallinna Tehnikaülikooli tervisetehnoloogiaste instituut,

³ Tartu Ülikooli Kliinikumi südamekliinik,

⁴ Tartu Ülikooli südamekliinik,

⁵ Ida-Tallinna Keskhaigla südamekeskus,

⁶ Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetika ja

personaalmehitsiini kliinik,

⁷ Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituut,

⁸ Tallinna Lastehaigla kardioloogiategenitus

Kirjavahetajaautor:

Margus Viigimaa

margus.viigimaa@regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:

perekondlik hüperkolesteroleemia, diagnoosimine, ravi

Tabel 1. Hollandi lipiidikliinikute võrgustiku skoor (DLCNS) perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosimiseks (11)

Kriteerium	Punktid
Pereanamnees	
Esimese astme sugulasel on diagnoositud varane südame- ja/või veresoonehaigus (meestel vanuses < 55 aastat, naistel vanuses < 60 aastat) VÕI esimese astme sugulasel on LDL-kolesterooli väärtus üle vanusele ja soole vastava 95. protsentiili	1
Esimese astme sugulasel on esinenud kõõlusantoomid ja/või korneaalarkus (<i>arcus senilis</i> , <i>arcus cornealis</i>) VÕI lapsel vanuses < 18 aasta on LDL-kolesterooli väärtus üle vanusele ja soole vastava 95. protsentiili	2
Kliinilised andmed	
Patsiendid, kellel on enneaegne südame isheemiatõbi (mehed vanuses < 55 aastat, naised vanuses < 60 aastat)	2
Patsiendid, kellel on enneaegne aju või perifeersetes veresoontes haigus (mehed vanuses < 55 aasta, naised vanuses < 60 aasta)	1
Objektiivne leid	
Kõõlusantoomid	6
Korneaalarkus enne 45. eluaastat	4
LDL-kolesterooli väärtus <u>enne ravi alustamist</u> (mmol/l):	
	≥ 8,5 8
	6,5–8,4 5
	5,0–6,4 3
	4,0–4,9 1
DNA-analüüs	
Haigusseoseline muutus <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> või <i>PCSK9</i> geenis	8

LDL – madala tihedusega lipoproteiin

Tabel 2. Hollandi lipiidikliinikute võrgustiku skoori (DLCNS) tähendus perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosimisel

Diagnoos	Kokku punkte
Kindel perekondlik hüperkolesteroleemia	> 8
Tõenäoline perekondlik hüperkolesteroleemia	6–8
Võimalik perekondlik hüperkolesteroleemia	3–5
Ebatõenäoline	< 3

lapsed) on esinenud müokardiinfarkt varases eas (mehed < 55 a, naised < 60 a) või

- kui teise astme sugulastel (vanaema, vanaisa, onu ja tädi ning nende lapsed) on esinenud müokardiinfarkt varases eas või
- esimese astme sugulastel või muul lähedasel sugulasel avastatud kõrge LDL-kolesterooli tase (≥ 5 mmol/l).

Perekondliku hüperkolesteroleemiaga inimestel võivad lisaks esineda (vt pilt 1):

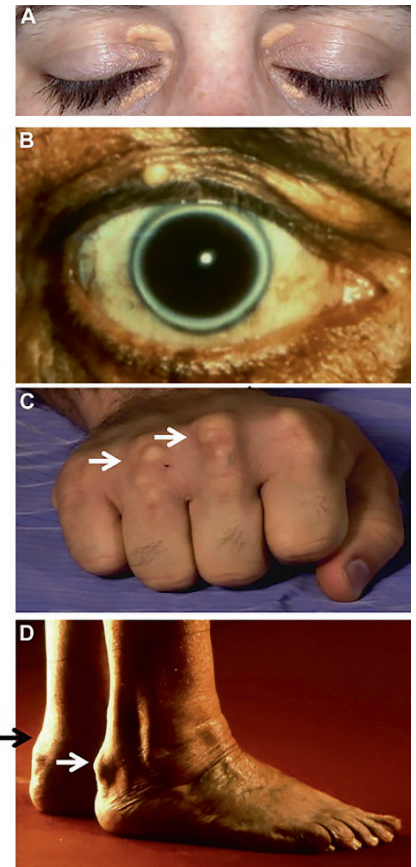
- ksantoomid (A) – rasvarikkad kolesterooliladestused nahal,

eriti küünarliigeste, põlveliigete, kannakõõluste ja tuhara piirkonnas;

- ksantelasmid (C, D) – rasvarikkad kolesterooliladestused silmalaugetel ja silmade ümbruses (NB! DLCNSi alusel ei klassifitseeru ksantelasmid ksantoomide alla);
- korneaalarkus (*arcus cornealis*, *arcus senilis*, B) – hall või valkjast rõngas ümber silma vikerkesta.

Keda suunata lipiidikabinettidesse?

1. Varase koronaarhaigusega patsiendid (mehed < 55 a, naised < 60 a), kelle DLCNS on ≥ 6.



Pilt 1. Perekondliku hüperkolesteroleemia korral esineda võivad leitud. Ksantoomid (A) – rasvarikkad kolesterooliladestused nahal, eriti küünarliigeste, põlveliigete, kannakõõluste ja tuhara piirkonnas; ksantelasmid (C, D) – rasvarikkad kolesterooliladestused silmalaugetel ja silmade ümbruses; korneaalarkus (*arcus cornealis*, *arcus senilis*, B) – hall või valkjast rõngas ümber silma vikerkesta.

2. Patsiendid, kelle LDL-kolesterooli sisaldus on ≥ 5 mmol/l (< 16 a ≥ 4 mmol/l) enne statiinravi alustamist ja kelle DLCNS on ≥ 6.
3. Patsiendid, kelle pereliikmel on FH ja kelle LDL on ≥ 5 mmol/l.
4. Tõelise statiinitalumatusega patsiendid (müalgia, müosiit, müopaatia, rabdomüolüüs).
Perekondliku hüperkolesteroleemia kahtluse korral on soovitatav kohe alustada statiinravi ning seejärel raviskeemi parandada ja siis viia see kombineeritud ravini (esetiimiibi ja vajaduse korral bioloogilise ravi lisamiseni).

Perekondliku hüperkolesteroleemia puhul on kardiovaskulaarse riski kontekstis alati tegemist kas suure (ilma kaasuvate haiguseta FH) või väga suure riskiga haigusega.

Perekondliku hüperkolesteroleemia korral on 2019. aasta ravijuhendi alusel LDL-kolesterooli sisalduse ravieesmärgid järgmised (11):

- ilma kaasuvate haiguseta FH korral < 1,8 mmol/l;
- FH koos kardiovaskulaarhaiguse või muu olulise kardiovaskulaarse riskiteguriga < 1,4 mmol/l;
- FHga > 10aastasel lapsel < 3,5 mmol/l.

Perekondliku hüperkolesteroleemia kahtluse korral suunata patsient lipiidiprofiili häiretega tegeleva kardioloogi konsultatsioonile. Kiireim ja parim viis selleks on e-konsultatsiooni saatekiri, kus on kirjas kõik vajalik info, mille alusel patsiendil kahtlustatakse FHd (k.a. pereanamnees ning võimaluse korral peres esinenud kardiovaskulaarsed tüsistused vanuse täpsusega). Soovitav on suunata e-konsultatsioon asutusse, kus on võimalus lisada patsient Eesti FH-patsientide andmebaasi (Tartu Ülikooli Kliinikum, Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Ida-Tallinna Keskhaigla).

Keda suunata meditsiinigeneetiku konsultatsioonile?

Perekondliku hüperkolesteroleemia kahtlusega patsient tuleb esmalt suunata eelkõige kardioloogi juurde, kes otsustab geneetilise testimise ja geneetikuga konsulteerimise vajaduse üle. Lähisugulaste, sh laste kaskaadskriiningu korral kaasatakse tavaliselt võimaluse korral ka meditsiinigeneetik.

Kui lapsel tuvastatakse FHga seostatav geenimuutus, suunab meditsiinigeneetik patsiendi lastekardioloogi vastuvõtule.

EESTI LIPIIDIKABINETTIDE KONTAKTANDMED

1. Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloogia polikliiniku lipiidikabinet (J. Sütiste tee 19, Tallinn), registratuur 8 asub C-korpuse 1. korrusel, telefon 617 1049. Düsliptideemiaga tegelevad kardioloogid dr Margus Viigimaa, dr Martin Serg ja dr Marina Sungalovskaja.
2. Tartu Ülikooli Kliinikumi südamekliiniku ambulatoorse kardioloogia osakond (L. Puusepa 8, Tartu), registreerimiskeskuse telefon 731 9100. Düsliptideemiaga tegelevad kardioloogid dr Mai Blöndal, dr Timo Alter ja dr Alar Irs.

3. Ida-Tallinna Keskhaigla südamekeskuse lipiidikabinet (Ravi 18, Tallinn), registratuuri telefon 666 1900. Düsliptideemiaga tegelevad kardioloogid dr Anu Hedman ja dr Piret Härma-Jõks.

KIRJANDUS

1. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: A convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50 Suppl(Suppl):S172-7.
2. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, et al. Defining severe familial hypercholesterolemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:850-61.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90.
4. Alver M, Palover M, Saar A, et al. Recall by genotype and cascade screening for familial hypercholesterolemia in a population-based biobank from Estonia. *Genet Med* 2019;21:1173-80.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
6. Slack J. Risks of ischaemic heart disease in familial hypercholesterolemic states. *Lancet* 1969;294:1380-2.
7. Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial Type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1974;49:476-88.
8. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55-68.
9. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:662-80.
10. D'Erasmo L, Minicocci I, Di Costanzo A, et al. Clinical implications of monogenic versus polygenic hypercholesterolemia: long-term response to treatment, coronary atherosclerosis burden, and cardiovascular events. *J Am Heart Assoc* 2021;4:10.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.