

Perekondlik hüperkolesteroleemia – kõige sagedasem geenihaigus, mida tuleb osata kahtlustada. Haigusjuhu kirjeldus

Martti Vanker¹, Anu Hedman²

Perekondlik hüperkolesteroleemia (PH) on aladiagnoositud, kuid samal ajal viimaste hinnangute järgi sagedasim geenihaigus, mis toob oluliselt kõrgeenenud LDL-kolesterooli (LDL-K) taseme tõttu kaasa kardiovaskulaarhaiguse varajase avaldumise kümneid kordi suurema riski. PH suhtes peaks tekkima kahtlus näiteks siis, kui LDL-K väärtus on üle 4,9 mmol/L ning patsiendil või tema perel on anamneesis varajane pärgarterite ateroskleroos või insult. Haiguse tõenäosuse täpsemaks hindamiseks kasutatakse Hollandi lipiidikliinikute võrgustiku skoori ehk DLCNSi (ingl *Dutch Lipid Clinic Network Score*). PH ravi seisneb kolesteroolitaseme alandamises statiinide, esetimiibi ja vajadusel PCSK-9 inhibiitorite abil. Esitatud haiguslugu illustreerib PH diagnostikat ja ravi perekonna näitel, kellest enamik PH põdejaid on pealtnäha terved ning kardiovaskulaarsete riskiteguriteta, kuid tulenevalt oma haigusest väga suure riskiga agressiivse kuluga ateroskleroosi suhtes.

Perekondlik hüperkolesteroleemia (PH) on autosoomselt dominantsest päranduv lipiidide ainevahetuse häire, mis avaldub sünnipäraselt oluliselt kõrgeenenud LDL-kolesterooli (ingl *low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-K) tasemenähtena vereplasmas ning põhjustab südame-veresoonkonna haiguste (SVH) varajast avaldumist (1). PH puhul on varase koronaarhaiguse risk üle 20 korra suurem võrreldes üldrahvastikuga (2, 3).

Enamasti on PH põhjuseks LDLRi (LDL-K-retseptori) haiguslik geenivariant (4), harvemini võivad haiguse põhjuseks olla ApoB (apolipoproteiin B) või PCSK9 (subtilisiini ja keksiini sarnase proproteiini konverteas 9) geenivariandid (5). Patsient võib olla geenivariandi suhtes hetero-, homo- või ühendheterosügoot, neist viimase korral on haigusgeeni(de)s kaks mutatsiooni.

Haigust kirjeldas esimest korda Norra patoloog dr Carl Müller juba 1937. aastal ning esimesed geenpositiivsed juhud kirjeldati üle 30 aasta hiljem (6, 7). Kui 1980ndatel arvati, et PH esinemissagedus on 1 : 500, siis mida rohkem haigust on uuritud, seda suuremaks on PH esinemissagedus osutunud, olles nüüdseks ülevaateartiklite

alusel kõige sagedasem geenihaigus (8–10). Eesti geenivaramu on heterosügootse PH levimuseks Eestis hinnatud 1 : 177, homosügootne vorm on sadu kordi haruldasem (11, 12).

PH diagnoosimise alustalaks on haiguse kliinilise pildi ja pereanamneesi hindamine. Üheks olulisemaks tunnuseks on vereseerumi üldkolesterooli (ÜK) tase üle 8 mmol/L ja/või LDL-K üle 4,9 mmol/L (13). Haigus diagnoositakse enamasti kliiniliste kriteeriumite alusel (DLCNS, ingl *Dutch Lipid Clinic Network Score*, vt tabel 1) ning geneetilised testid ei ole kõigile hädavajalikud, kui haiguse esinemine on juba üksnes DLCNSi alusel tõenäoline või kindel. Perekondi saab edukalt sõeluda eelmainitud kriteeriumite alusel ning vajaduse korral suunata geenitestile suure PH tõenäosusega isikud (14).

PH ravis kasutatakse kombineeritud lipiide langetavat ravi – statiine, esetimiibi, väga suure SVH riski korral ka lisaks süstitavaid PCSK9 inhibiitoreid. PH õigeaegne avastamine ning ravi on varase SVH ennetamises olulisim. Praegu on PH kogu maailmas aladiagnoositud – hinnatakse, et senini on diagnoositud vaid 1% PH haigusjuhtudest (11). PH aladiagnostika tõttu jääb

Eesti Arst 2025; 104(1):21–28

Saabunud toimetusse: 01.04.2024
Avaldamiseks vastu võetud: 05.07.2024
Avaldatud internetis: 20.01.2025

¹ Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane, ² Ida-Tallinna Keskhaigla südamekeskus

Kirjavahetajaautor:
Martti Vanker
marttivanker@gmail.com

Võtmesõnad:
perekondlik hüperkolesteroleemia, düslipideemia, kardiovaskulaarhaigus, geenihaigus

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2023/2024. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

avastamata enamik ohutsoonis patsiente, kellel on noores eas agressiivse kuluga ateroskleroos, mis seetõttu on adekvaatselt käsitlemata. Esitatud haigusjuhu eesmärk on tutvustada PH avaldumist ja ravi ühe Eesti perekonna näitel.

HAIGUSJUHT

51 aasta vanusel naisel (haigusjuhu indeks-patsiendil) avastati töötervishoiu arsti vastuvõtul oluliselt kõrgeks tõusnud LDL-K tase – 10 mmol/L (ÜK 12,2 mmol/L). Naisel ei olnud varasemast teada SVHd ega kardiovaskulaarseid riskitegureid nagu näiteks hüpertensioon või suitsetamine. Tegemist oli saleda ja sportliku patsiendiga, kes tegeles suvel jalgrattasõiduga ning talvel suusatamisega. Objektiivselt esinesid patsiendi silmalau-gudel ksantelasmid; kõõlusksantoomide ei olnud. Patsiendi sõnul olid ksantelasmid ka tema emal ja vanaemal. Patsiendi emal (LDL-K enne ravi 6,4 mmol/L, statiinravi määratud pärast müokardiinfarkti 72aasta-

selt) oli teada koormatud kardiovaskulaarne anamnees: lisaks müokardiinfarktile oli ta põdenud 60aastaselt insulti, 68aastaselt tehti talle karotiidarteri stenoosi tõttu karotiid-endarterektomia ning perifeersetes arterites ateroskleroosi ja kriitilise jalais-heemia tõttu aorto-femoraalne šunteeri-mine. Juba enne geenitesti tegemist viitas DLCNS, et indeks-patsiendil oli kindlasti PH (9 punkti, vt tabel 1).

Arvestades emapoolset kardiovasku-laarsete haiguste anamneesi, tehti indeks-patsiendile PH geenianalüüs. Leiti, et patsient oli APOB haigusliku geenivariandi NM_000384.3:c.10580G>A p. (Arg3527Gln) suhtes heterosügootne ning seega oli tege-mist pere esimese geenpositiivse patsiendi ehk indeks-patsiendiga.

Patsiendile määrati hüperkolesteroleemia (LDL-K 10 mmol/L) esmaseks raviks juba enne kardioloogi poole pöördumist rosuvastatiin annuses 20 mg, mis tõi LDL-K väärtuse 8 kuuga 5,5 mmol/L-ni ehk väärtus langes

Tabel 1. Hollandi lipiidikliinikute võrgustiku skoor (DLCNS) perekondliku hüper-kolesteroleemia (PH) diagnoosimiseks. Parempoolses tulbas on toodud haigusloo patsiendi punktid enne geenitesti tegemist. Skoori tõlgendamine: > 8 punkti ehk kindel (ingl *definite*) PH, 6–8 punkti ehk tõenäoline (ingl *probable*) PH, 3–5 punkti ehk võimalik (ingl *possible*) PH, < 3 punkti ehk ebatõenäoline (ingl *unlikely*) PH (15)

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

Tabel 2. Indeksipatsiendi vereanalüüside muutused verelipiide langetava ravi käigus. Sulgudes on märgitud valitud analüütide referentsväärtused koos ühikuga. Punase värviga on toodud referentsväärtust ületavad aminotransferaaside ja kreatiini kinaasi vereanalüüsi väärtused

	10/2021 + rosuvastatiin 20 mg	07/2022 + esetimiib 10 mg	10/2022 + evolokumab	01/2023
ALAT (< 35 U/L)	31	32	55	40
ASAT (< 35 U/L)	27	27	34	31
CK (< 70 U/L)	112	112	115	110
Üld-K (mmol/L)	12,2	8,2	5,9	3,4
LDL-K (mmol/L)	10,0	5,5	3,6	1,4
HDL-K (mmol/L)	2,2	1,9	1,8	1,9

ALAT – alaniini aminotransferaas; ASAT – aspartaadi aminotransferaas; CK – kreatiini kinaas; Üld-K – üldkolesterool; LDL-K – madala tihedusega lipoproteiinide kolesterool; HDL-K – kõrge tihedusega lipoproteiinide kolesterool

45% (vt tabel 2). Hüperkolesteroleemia ravi eskaleeriti, lisades esetimiibi 10 mg, mille abil saavutati kolme kuuga LDL-K 3,6 mmol/L ehk väärtus langes lisanduvalt 35%. Taolise kombinatsioonravi kasutamine tõi kaasa maksa transaminaaside taseme kerge tõusu ehk kuni kaks korda üle referentsväärtuse ülemise piiri, mistõttu statiini doosi rohkem ei suurendatud. Samuti esines ravi ajal kuni kolmekordne kreatiini kinaasi (CK) taseme väärtuse tõus üle referentsväärtuse ülemise piiri – selle põhjuseks võis olla patsiendi intensiivne jooksutreening. Patsiendi lipoproteiin a (Lp(a)) väärtus oli 288 nmol/L (ref < 105 nmol/L).

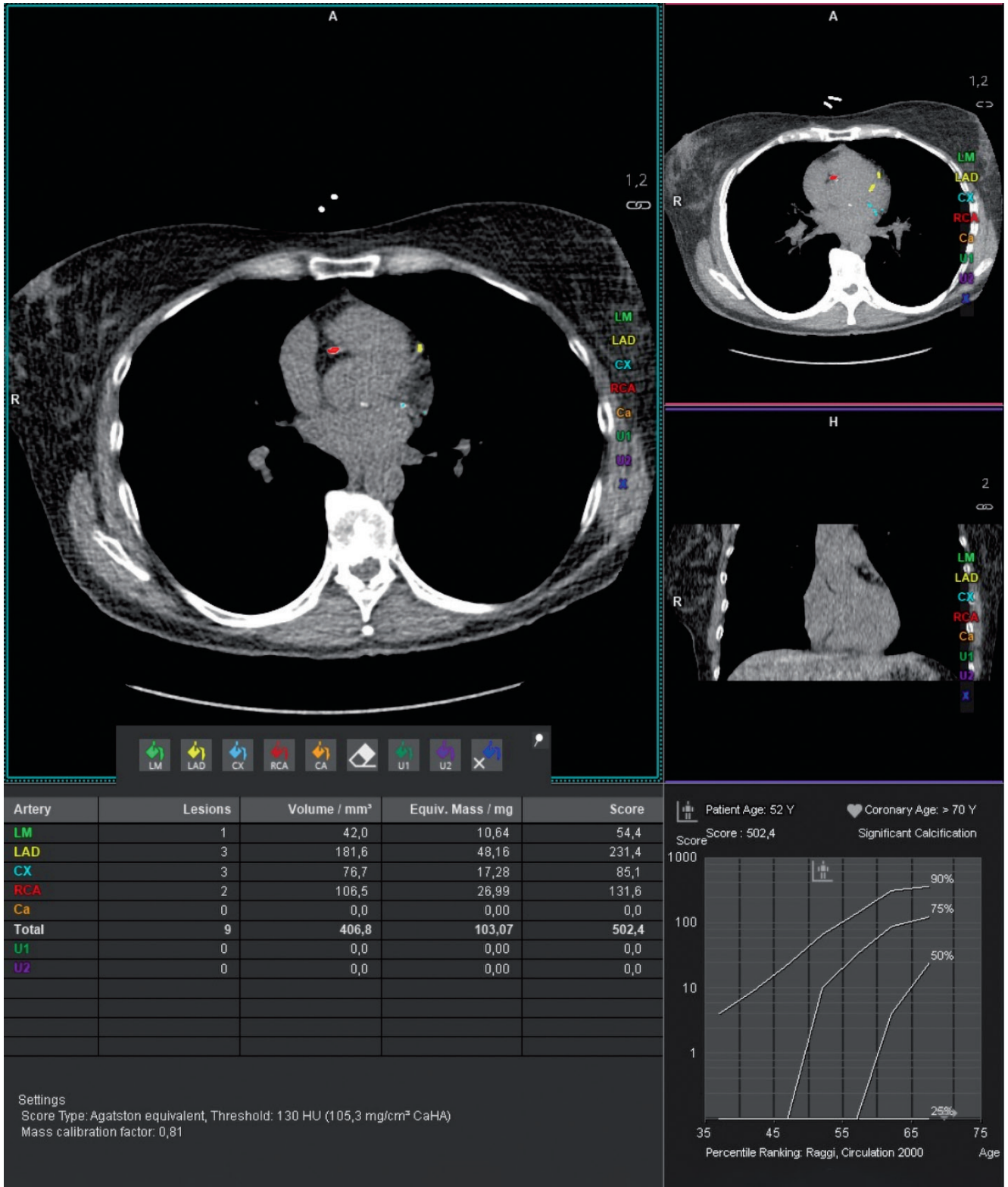
Suure kardiovaskulaarse riski tõttu tehti koormustest, kus väga hea koormustaluvuse juures EKGs patoloogilisi muutusi ei esinenud. Edasise jälgimise käigus tekkis indeksipatsiendil siiski koormuspuhune survetunne rinnus, mistõttu tehti südame kompuutertomograafiline (KT) uuring (vt joonis 1). Uuringul visualiseerus laialdane koronaararterite ateroskleroos (kaltsiumiskoor 519 Agatstoni ühikut). Suured lubistunud naastud paiknesid kõigi koronaararterite proksimaalosas: eesmisel vatsakestevahelises harus oli kaltsiumiskoor 290, paremas pärgarteris 137 ja ümberhaaravas harus 93 Agatstoni ühikut. Kontrastainet ei kasutatud, kuna väljendunud lubinaastude foonil ei ole pärgarterites esinevad stenoosid visualiseeritavad. Tulenevalt suurest kardiovaskulaarsest riskist lisati raviskeemi aspiriini annuses 75 mg. Interventsiooni vajaduse hindamiseks tehti poole aasta möödudes koronarograafia, kus visualiseerus väljendunud seinapidine kaltsinoos ning kõikide pärgarterite proksimaalosas kuni 50%-lised stenoosid, mis stentimist ei vajanud.

Verelipiidide eesmärkväärtust (LDL-K < 1,4 mmol/L) ei olnud kahe maksimaalses talutavas doosis hüperkolesteroleemia ravimi kombineerimisel saavutatud, mistõttu oli näidustatud bioloogiline ravi (PCSK9 inhibiitor).

Bioloogilise ravimina lisati raviskeemi evolokumab, mida patsient saab iseseisvalt manustada nahaalusi 140 mg kaks korda kuus. Bioloogilise raviga saavutati kahe kuuga LDL-K eesmärkväärtus 1,4 mmol/L (lisanduv langus 61%, vt joonis 2). Lipoproteiin a (Lp(a)) väärtus püsis suhteliselt muutumatuna > 200 nmol/L ka neli kuud pärast bioloogilise ravi algust. Patsient talus ravi hästi, statiinravi alustamise järel esinenud kerge transaminaaside tõus taandus spontaanselt (vt tabel 2). Patsient käib kardioloogi ambulatoorsel vastuvõtul üks kord aastas, stenokardiaaladsete kaebuste tekkel on patsient vastuvõtule oodatud esimesel võimalusel.

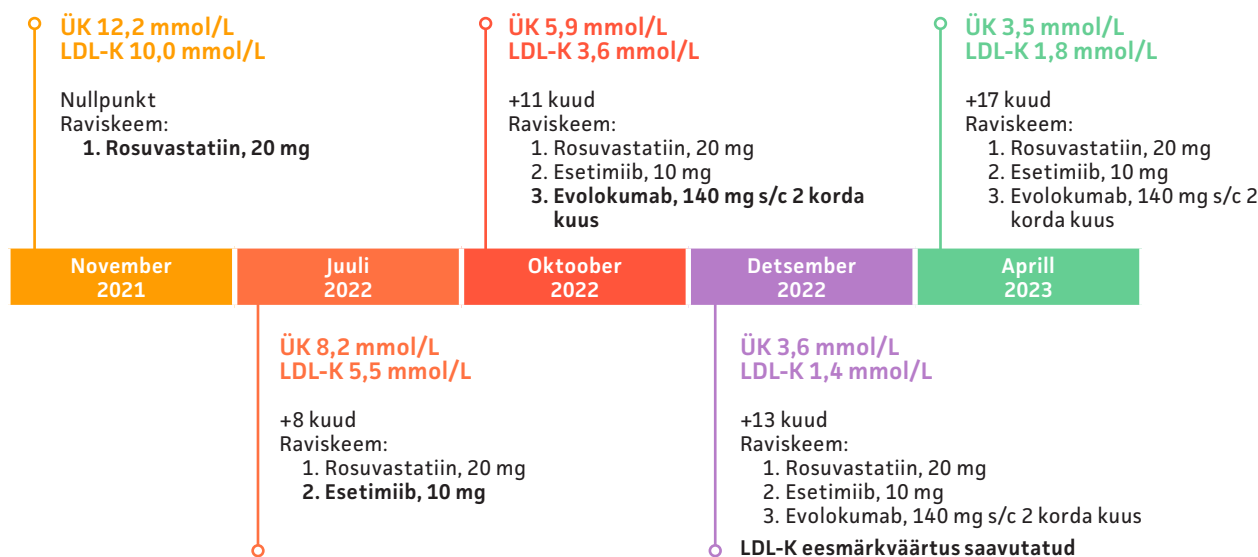
Esimene hüpotees oli, et patsient on oma haigusgeeni pärinud koormatud kardiovaskulaarse anamneesiga emalt. Patsiendi emale tehtud geenianalüüsis aga üllataval kombel mutatsiooni ei leitud, seega ei saanud haigus olla emalt päritud. Seejärel täpsustati isa haigusanamneesi. Esialgu oli patsiendi isa haigusloost teada üksnes eesnäärme pahaloomuline kasvaja. Ka patsiendi isa kutsuti kaskaadskriiningle. Selgus, et isal oli LDL-K enne ravi 5,0 mmol/L ning haigusloost selgus oluline kardiaalne anamnees. Nimelt esines isal kolme soone koronaarhaigus, 60aastaselt stenditi tal eesmine vatsakestevaheline haru, samuti oli patsiendi isal teada parempoolse ühisarteri 80%-line stenoos ning mõõdukas aordisuistiku stenoos. Patsiendi

ÜLEVAADE



LM – vasaku pärgarteri põhitüvi; LAD – eesmine vatsakestevaheline haru; CX – vasaku pärgarteri ümbritsev haru; RCA – parem pärgarter

Joonis 1. Indeksipatsiendi koronaarterite kompuutertomograafiline uuring kaltsiumiskoori arvutamiseks. Ülesvõtetel on koronaarterite harud tähistatud eri värviga. Vasakul all tabelis on toodud igale koronaarteri harule vastav kaltsiumiskoor (*Score*). Paremal all olevalt graafikult järeldub, et 52aastasele indeksipatsiendile arvutatud kaltsiumiskoor vastab üle 70aastasele inimesele.

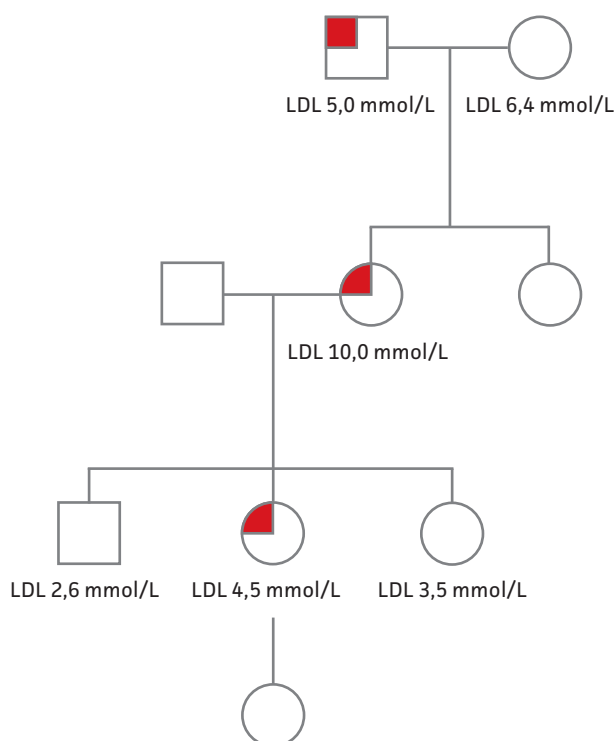


ÜK – üldkolesterool; LDL-K – madala tihedusega lipoproteiinide kolesterool

Joonis 2. Indekspatsiendi vereliipiidide tulemuste seos saadud ravi ning ajaga. Joonis on koostatud Venngage Inc. veebirakendust kasutades (<https://infograph.venngage.com/infographics>).

isa oli suitsetamisest loobunud, kuid varem oli suitsetanud 30 pakkaastat. PH geenianalüüsi tulemuse järgi oli patsiendi isal samuti APOB haiguslik geenivariant, seega oli haigusloo indekspatsiendi haigusgeeni hoopis isapoolset päritolu.

PH kaskaadskriiningusse (vt joonis 3) kaasati ka patsiendi kolm last ja tema õde ning leiti, et patsiendi 27aastasel tütreil oli hüperkolesteroleemia (ÜK 6,7, LDL-K 4,5 mmol/L) ilma ksantelasmide ja kõõlusksantoomideta. Patsiendi teisel tütreil ning pojalt oli LDL-K näit vastavalt 3,5 ning 2,6 mmol/L, seega peeti nendel haigusgeeni olemasolu ebatõenäoliseks ning neile geenitesti ei tehtud. Patsiendi õde ei olnud haigusjuhust artikli kirjutamise ajaks sõeluuringule jõudnud. Patsiendi 27aastasel tütreil kinnitati geenianalüüsiga samuti APOB haigusliku geenivariandi olemasolu. Pelgalt LDL-K väärtuse alusel otsustades oleks geenitest võinud jääda tegemata ning haigust ei oleks diagnoositud. Geenitesti tulemuste põhjal jäid lisaks patsiendile ka pere teised geenpositiivsed PHga isikud Ida-Tallinna Keskaigla lipiidikabineti kardioloogi jälgimisele. Patsiendi isa oli juba enne geenianalüüsi tegemist maksimaalsel kombineeritud düslipideemia tabletravil statiini ja esetimiibiga. Pärast geenianalüüsi selgumist määrati statiinravi ka patsiendi tütrele. Lisaks suunati patsiendi tütar geeninõustamisele pereplaneerimise huvides.



Joonis 3. Haigusjuhu perekonna sugupuu. Indekspatsiendi õe ja alla 2aastase lapselapse haigusstaatus ei ole teada, kuna õde pole uuringutele jõudnud ning lapselaps on skriininguks liiga noor. APOB haigusliku geenivariandi kandjad on märgitud punasega. Isikute juures toodud madala tihedusega lipoproteiinide kolesterooli (LDL) väärtused on ravieelsed. Sugupuu on koostatud Progeny's Free Online Pedigree Tool Application'i (<https://www.progenygenetics.com/online-pedigree/>) abil.

ARUTELU

Haigusloos esitatud patsientide PH põhjuseks oli APOB haiguslik geenivariant, haiguse täpne nimetus on sellisel juhul autosoomne dominantne perekondlik hüperkolesteroleemia-2 (perekondlik defektne apolipoproteiin B-100, ingl *familial defective apolipoprotein B-100*, OMIM#144010). APOB haiguslik geenivariant põhjustab 5–10% PH haigusjuhtudest, olles LDLR geenivariantide järel teine sagedaseim PH geenimutatsioon (5). Iga haigusgeeni juurde kuulub suur hulk erinevaid geenivariante, näiteks on andmebaasis ClinVar üle 1500 LDLR ning üle 100 APOB geenivariandi, mis seostuvad PH fenotüübiga (16). Patsiendil leitud APOB geenivariant p.(Arg3527Gln) on ajalooliselt esimene ning kõige levinum APOB geenivariant, mis PHd põhjustab (17).

Rahvastikupõhiste uuringute järgi tõstab p.(Arg3527Gln) geenivariant LDL-K taset keskmiselt 1,5–1,8 mmol/L võrra, mis on LDLRi geenivariandist põhjustatud haigusega võrreldes suhteliselt vähe väljendunud hüperkolesteroleemia (18). PH diagnoosimiseks kasutatavad kriteeriumid nagu DLCNS, mida ka kirjeldatud haigusloos kasutati PH testieelse tõenäosuse hindamiseks, on APOB p.(Arg3527Gln) põhjustatud PH suhtes vähetundlikud. Ometi suurendab APOB geenivariant SVH riski oluliselt ka võrdlemisi tagasihoidliku LDL-K väärtuse juures. Nii hinnatakse, et APOB geenivariandiga isikul tekib müokardiinfarkt üldrahvastikuga võrreldes keskmiselt 10 aastat varem. Seetõttu on põhjendatud PH sõelumine ka LDL-K väiksema sisalduse juures, et vähem väljendunud hüperkolesteroleemiaga PH-patsientidel, nagu kirjeldatud haigusjuhu indeksipatsiendi tüürel, ei jääks geenitest tegemata (18).

Käesoleva haigusloos indeksipatsiendile tehti geenitest kõrge LDL-K väärtuse tõttu – ka ravijuhend soovib geenitesti juhtudel, kus patsiendil või tema pereliikmel on ravimata LDL-K vähemalt 5 mmol/L, varajane südame isheemiatõbi, südame-äkkurum või kõõlusksantoomid. Indeksipatsiendi mõlemad vanemad, õde ning üks laps kaasati kaskaadskriiningusse, arvestades ravieelset LDL-K taset ning seejärel geenitesti tehes (14).

Koronaararterite kaltsifikatsiooni hindamiseks tehti patsiendile pärgarterite KT-uuring. Uuringu tulemus on kvantifitseeritav kaltsiumiskoorina, mis sõltub suurima

tihedusega koronaarnaastu tihedusest ja selle pindalast. Seni ei ole tõestatud, et patsientidel, kellel on koronaararterite kaltsiumiskoori hinnatud, oleks parem prognoos kui patsientidel, kellele seda uuringut tehtud ei ole. Ometi on patsiendi riskide täiendavaks kaardistamiseks traditsiooniliste riskitegurite kõrval oluline diagnostiline test kaltsiumiskoor, mis võib oluliselt muuta esialgset riskihinnangut. Lisaks südame KT-uuringule on mitteinvasiivne tõendus põhine uuring karotiid- või reiearteri ultraheliuuring naastude visualiseerimiseks. Kirjeldatud haigusloos muutis kaltsiumiskoor oluliselt patsiendi riskihinnangut ning seeläbi ravieesmärki, sest ilma muude riskiteguriteta PH-patsiendi kardiovaskulaarne risk on üksnes suur, koronaarhaiguse esinemise korral aga väga suur (14).

Juba enne PH diagnoosimist määrati indeksipatsiendile hüperkolesteroleemia raviks rosuvastatiin annuses 20 mg, millega ravieesmärki ei saavutatud. Väga suure kardiovaskulaarse riski puhul on soovituslik LDL-K eesmärgväärus < 1,4 mmol/L või LDL-K langus vähemalt 50% (14). Ka ravijuhendis on soovitatud alustada kõrge intensiivsusega statiinravi (rosu- või atorvastatiin), ning kui raviefekt jääb ebapiisavaks, tuleb statiinravile lisada esetimiib. Ravi alustamisel kahe preparaadiga on soovitatav esmalt tiitrida statiini annus maksimaalse talutava doosini ning alles seejärel lisada esetimiib (14).

Esetimiibiga on näidatud LDL-K taseme alanemist 21–27% (14). Käesoleva haigusjuhu puhul saavutati esetimiibi lisamisega isegi suurem efekt. Kolmandaks ravipreparaadiks valiti PCSK9 inhibiitor evolokumab (Repatha®) ning sellega oli LDL-K ravieesmärk saavutatud. Eestis on kolesterooli alandava bioloogilise ravina kättesaadaval ka teine PCSK9 inhibiitor alirokumab (Praluent®), mis on omaduselt võrdväärne evolokumabiga. Lisaks on alates 2024. aastast soodusravimina selle haiguse puhul saadaval ka kaks korda aastas manustatav inkliisiraan, mis on unikaalse toimemehhanismiga lühike interfereeriv ribonukleiinhape (siRNA), mis lagundab PCSK9 valku kodeerivat mRNA-d, mistõttu väheneb PCSK9 valgu hulk ning suureneb LDLi retseptorite arv maksarakkude pinnal.

Vaatamata PCSK9 inhibiitori kasutamisele püsis indeksipatsiendi Lp(a) väärtus

kõrgel tasemel ka neli kuud pärast evolokumabravi alustamist. Lp(a) on madala tihedusega lipoproteiin, mille tase veres on suuresti geneetiliselt määratud ja ei allu statiinravile. Lp(a) kõrgeenenud tase veres soodustab ateroskleroosi arengut ja trombogeenesi ning on iseseisev kardiovaskulaarne riskitegur, seda ka väga madalate LDL-K väärtuste juures. Spetsiifilised Lp(a) taset langetavad preparaadid on esialgu veel kliiniliste ravimuringute faasis. Tõhusaimaks, kuid ühtlasi teadmata toimemehhanismiga ravimid Lp(a) langetamiseks on praegu PCSK9 inhibiitorid ja inkliiraan. Kirjeldatud haigusjuhus PCSK9 inhibiitori kasutamine Lp(a) väärtust ei alandanud. Üldiseks soovitusel on kõrgeenenud Lp(a) väärtuse korral ohjata kõiki muid kaasuvaid klassikalisi kardiovaskulaarseid riskitegureid (LDL-K, vererõhk, veresuhkur, elustiili eripärad), et maandada Lp(a)-st lähtuvat riski (19).

Käesoleva haigusloo kirjelduse tugevuseks võib pidada head ülevaadet haigusgeeni kandvate pereliikmete, sh koormatud haigustustaga vanema põlvkonna esindajate kohta. Akadeemilist huvi pakuks ka indeksipatsiendi alla 3aastase lapselapse vereliipiidide ning geenianalüüsi tulemused, kuid rahvusvaheliste juhendite järgi on laste sõeluurimine näidustatud alates 5. eluaastast (14). Üheks haigusloo kirjelduse puuduseks võib pidada keskendumist klassikalistele vereliipiidide väärtustele (LDL-K, ÜK). Nimelt kirjeldab ApoB kui kõigis aterogeensetes lipoproteiinides (LDL, Lp(a), keskmise tihedusega lipoproteiinid (IDL – *intermediate-density lipoproteins*), väga madala tihedusega lipoproteiinid (VLDL – *very low-density lipoproteins*)) sisalduv valk kardiovaskulaarset riski paremini kui LDL-K ehk LDL partiklites sisalduv kolesterool (20). Praegusel juhul poleks haigusloo kirjeldust ApoB-st lähtuvalt saanud koostada, sest haigusloo patsientidel seda analüüsi ei määratud. Samuti ei oleks ApoB määramine muutnud ravistrateegiat. Tõenäoliselt on ApoB määramine kardiovaskulaarse riskitegurina enamikus Euroopa riikides alakaasutatud, kuigi Euroopa Kardioloogide Seltsi 2019. aasta düslipideemia ravijuhendis on ApoB määramine soovituslik ning toodud on ka ApoB kui sekundaarse riskimarkeri eesmärkväärtused.

Haiguslugu avaldati selleks, et tutvustada PH käsitlust diagnoosimisest ravimiseni

ühe perekonna näitel. Muu hulgas illustreerib haiguslugu, kuidas pereanamneesi teadmata ja ainuüksi vereliipiidide alusel võib olla keeruline eristada agressiivse haiguskuluga PHga patsiente ilma geenihai-gusetä düslipideemiapatsientidest. Samas on pealtnäha tervel PH-patsiendil tavarahvastikuga võrreldes kümnetes kordades suurem kardiovaskulaarne risk. Seetõttu on väljendunud perekondliku PH mustri korral ka madala DLCNSi juures vaja teha geenitest, et leida üles kõik ohutsoonis olevad ja agressiivset kolesteroolivastast ravi vajavad pereliikmed.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON JA AVALDAMISLUBA

Autoritel puudub huvikonflikt seoses käsitletud teemaga.

Autorid kinnitavad, et artiklis mainitud patsiendid on andnud nõusoleku kasutada haigusjuhu kirjelduses nende terviseandmeid.

SUMMARY

Familial hypercholesterolemia – a common genetic disorder to consider

Martti Vanker¹, Anu Hedman²

Familial hypercholesterolemia (FH) is underdiagnosed, yet currently regarded as the most prevalent genetic disorder, which significantly increases the risk of early cardiovascular disease by tens of times due to markedly elevated LDL cholesterol (LDL-C) levels. Suspicions of FH arise, for instance, when LDL-C exceeds 4.9 mmol/L and when a patient has personal or family history of early coronary artery atherosclerosis or stroke. To assess the probability of the disease more precisely, the Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) is used. The treatment of FH involves lowering cholesterol levels with statins, ezetimibe, and if necessary, PCSK-9 inhibitors. This case study illustrates the diagnosis and treatment of FH in a family, most of whom are seemingly healthy, but due to FH, face a very high risk of aggressive atherosclerosis.

KIRJANDUS/REFERECES

1. Khachadurian AK. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964;37:402–7.
2. Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide prevalence of familial hypercholesterolemia: meta-analysis of 11 million subjects. *Am Col Cardiol* 2020;75:2553–66.
3. Foody JM. Familial hypercholesterolemia: an under-recognized but significant concern in cardiology practice. *Clin Cardiol* 2014;37:119–25.

¹ Sixth-year medical student, Faculty of Medicine, University of Tartu
² East Tallinn Central Hospital Centre of Cardiology

Correspondence to: Martti Vanker marttivanker@gmail.com

Keywords: familial hypercholesterolemia, dyslipidemia, cardiovascular disease, genetic disorder

- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical genetic testing for familial hypercholesterolemia: JACC scientific expert panel. *Am Col Cardiol* 2018;72:662–80.
- Müller C. Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Act Med Scan* 1938;95:75–84.
- Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis: an interpretive history of the cholesterol controversy, part III: mechanistically defining the role of hyperlipidemia. *J Lipid Res* 2005;46:2037–51.
- Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, Bierman EL, Motulsky AG. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973;52:1544–68.
- Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Mutations causative of familial hypercholesterolemia: screening of 98 098 individuals from the Copenhagen General Population Study estimated a prevalence of 1 in 217. *Eur Heart J* 2016;37:1384–94.
- Buchholz EM, Rodday AM, Kolor K, Khoury MJ, de Ferranti SD. Prevalence and predictors of cholesterol screening, awareness, and statin treatment among US Adults with familial hypercholesterolemia or other forms of severe dyslipidemia (1999–2014). *Circulation* 2018;137:2218–30.
- 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: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013;34:3478–90.
- 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.
- Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5(3, Supplement):S9–17.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2020;41:111–88.
- Viigimaa M, Blöndal M, Hedman A jt. Eesti perekondliku hüperkolesteroleemia käsitlusjuhend. *Eesti Arst* 2023;102:237–40.
- National Library of Medicine. National Center for Biotechnology Information (NCBI). ClinVar [Internet]. [cited 2023 Jul 12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>.
- Myant NB. Familial defective apolipoprotein B-100: a review, including some comparisons with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1993;104:1–18.
- Andersen LH, Miserez AR, Ahmad Z, Andersen RL. Familial defective apolipoprotein B-100: A review. *Clin Lipidol* 2016;10:1297–302.
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43:3925–46.
- Johannessen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *Am Col Cardiol* 2021;77:1439–50.

Ka meestel on bioloogiline kell – pärast 50. eluaastat väheneb fertiilsus

Levinud arvamuse kohaselt säilib meestel, erinevalt naistest, sigivusvõime kogu eluaja. Viimaste uuringute andmeil väheneb seoses eaga ka meeste fertiilsus ja üle 50aastaste meeste kaasadel suureneb rasedusega seotud tüsistuste risk. USA Stanfordi ülikoolis tehtud uurimuses analüüsiti aastatel 2011–2022 USAs registreeritud 46 195 453 elussünni sotsiaaldemograafilisi näitajaid sõltuvalt laste isa vanusest.

Andmete analüüsil, jättes kõrvale emaga seotud ja teised

rasedust mõjutavad tegurid, ilmnes, et üle 50aastaste meeste kaasadel oli nooremate meeste (30–39 aastat) kaasa dega võrreldes 16% suurem enneaegse sünnituse, 14% suurem vastsündinu alakaalususe ja 13% suurem ema rasedusdiabeedi risk. Pärast 40. eluaastat ilmnes meestel oluline sperma viljastamisvõime vähenemine. Näiteks 25aastaste meeste rühmas suutis 76,8% meestest viljastada oma kaasa vähem kui 6 kuud kestnud katsetuste järel, 45aastaste meeste rühmas tuli sellega toime 52,9% meestest.

Ka kunstliku viljastamise katse õnnestumisel on oluline

osa isa vanusel. Uuringus ilmnes, et 30–39aastaste meeste kaasadel oli kunstliku viljastamise järel raseduse katkemise risk 25% võrra väiksem kui üle 40aastaste meeste kaasadel.

Üldjuhul isa vanus lapse sugu ei mõjutanud, kuid üle 70aastaselt isaks saanud meestel oli harvemini meessoost järeltulijaid.

Autorite hinnangul on pere planeerimisel oluline arvestada ka esitatud uuringu tulemusi.

REFEREERITUD

Ha AS, Scott M, Zhang CA, et al. Sociodemographic trends and perinatal outcomes in fathers 50 years and older. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2425269.

LÜHIDALT