

Familiaalinen hyperkolesterolemia: Suomessakin alidiagnosoitu

PIRKKA-PEKKA LAURILA

NIINA MATIKAINEN

TIINA HELIÖ

JUHANI KAHRI

MARKKU S. NIEMINEN

Sydän- ja verisuonitaudit ovat edelleen maailmanlaajuisesti yleisin kuolinsyy, ja veren korkea kolesterolipitoisuus eli hyperkolesterolemia kuuluu sepelvaltimotaudin merkittävimpien riskitekijöiden joukkoon. Erityisen vahingollista verisuonille on LDL-kolesteroli, joka valtimoiden seinämään kertyessään johtaa ateroskleroosiin ja altistaa sepelvaltimotautikohtauksille.

Vaikka hyperkolesterolemia on yleensä monitekijäinen sairaus, jossa veren korkeaan LDL-kolesterolipitoisuuteen vaikuttavat sekä perintö- että ympäristötekijät, sen rinnalla esiintyy myös mendelistisesti periytyvä muoto, familiaalinen hyperkolesterolemia (FH). FH on paitsi eräs yleisimmistä rasva-aineenvaihdunnan häiriöistä, myös yksi yleisimmistä monogeenisistä sairauksista. FH periytyy autosomissa dominantisti, eli mutaation kantaja on lähes aina sairas ja hänen lapsen todennäköisyys periä FH:ta aiheuttava mutaatio on 50 %.

FH:lle on ominaista veren korkea kolesterolipitoisuus (heterotsygooteilla tyypillisesti 6,5–15 mmol/l, homotsygooteilla 12–30 mmol/l), mikä johtuu puutteellisesta LDL-hiukkasten poistumisesta verenkierrosta poistajaproteiinien kuten LDL-reseptorin (LDLR) mutaatioiden seurauksena. Koska FH-potilailla veren LDL-kolesterolipitoisuus on koholla jo syntymästä lähtien, valtimotaudin vaara suurenee jo nuoresta iästä alkaen. Statiinihoidon aikana potilaiden ”hoitamaton” LDL-kolesteroliarvoa voi arvioida korjauskertoimien avulla, jotka perustuvat lääkeannokseen ja siihen, mitä statiinivalmistetta potilas käyttää (1). Esimerkiksi pravastatiinia 40 mg annoksella käytävälle potilaalle korjauskerroin on 1,64, jolloin potilaalta mitat-

tu kokonaiskolesteroliarvo 4,9 mmol/l vastaa ”hoitamaton” kolesteroliarvoa $4,9 \text{ mmol/l} \times 1,64 = 8,0 \text{ mmol/l}$. FH:n mahdollisuus on tällöin otettava huomioon.

FH:n diagnoosi tehdään joko kliinisin perustein tai geenitestauksen avulla (taulukko). Nykyaikaisin menetelmin (LDLR-, APOB- ja PCSK9-geenien sekvensointi) geenivirhe voidaan tunnistaa noin 60–90 %:lla todennäköistä kliinistä FH-tautia sairastavilla (2). Suomalaisen geneettisen samankaltaisuuden takia FH:n geenidiagnostiikassa on suosittu LDL-reseptoria koodaavan geenin perustajamutaatioseulontaa. Näiden selitysosuutta FH-taudin suomalaisesta kirjosta ei ole kuitenkaan tutkittu väestötasolla nykyaikaisin genomien kartoitusmenetelmin. Myöskään muiden LDLR-, APOB- ja PCSK9-geenien mutaatioiden yleisyys väestössämme ei ole tiedossa, eikä negatiivinen perustajamutaatiogeenitestin tulos sulje pois FH-tautia. Ulkomaalaistaustaisten henkilöiden määrä on maassamme lisääntynyt merkittävästi, joten etninen tausta täytyy muistaa myös geenitestejä tilattaessa. Useiden geenien sekvensointiin perustuvien tutkimusten hinnat ovat viime vuosina laskeneet merkittävästi, mutta koska täysin kattavia geenipaneeleja FH:n diagnostiikkaankaan ei ole, kliininen FH-diagnoosi on edelleen tärkeä kliinikon työkalu.

Diagnostisena tunnusmerkkeinä FH:lle ovat myös ihoon ja akillesjänteeseen syntyvät kolesterolikertymät eli ksantomat, joita nykyään tosin esiintyy harvoin. Hoitamattomilla FH-potilailla on 50 % todennäköisyys sairastua sepelvaltimotautikohtaukseen ennen 50 ikävuotta (3, 4), joten valtimotaudin ehkäiseminen veren kolesterolipitoisuutta pienentämällä ei ainoastaan edistä potilaan terveyttä ja elämänlaatua, vaan parantaa myös terveydenhuollon kustannustehokkuutta.

FH:n yleisyydeksi on aikaisemmin arvioitu 1:500 (5). Hiljattain julkaistun 70 000 potilaan aineistoon perustuva tanskalaistutkimuksen perusteella FH:n esiintyvyys oli Tanskassa kuitenkin 1:200 (6). Viitteitä alidiagnostiikasta on saatu Iso-Britanniastakin (7), mikä viittaa roimaan FH:n alidiagnostiikkaan muuallakin, ja kotimaiset asiantuntijat ovat yksimielisiä siitä, että FH on Suomessakin alidiagnosoitu ja alihoidettu. Syitä FH:n unohtumiseen viime vuosikymmenten aikana on useita. Tilanteeseen on saatantanut johtaa statiinien korvattavuuskäytäntöjen muutos ja hintojen aleneminen viimeisen 20 vuoden aikana, jolloin

TAULUKKO

Kriteerit	Pisteet		
Sukuanamneesi		Pisteytys Varma FH: > 8 pistettä Todennäköinen FH: 6–8 pistettä Mahdollinen FH: 3–5 pistettä Epätodennäköinen FH: 0–2 pistettä	
i	Ensimmäisen asteen sukulaisella todettu varhainen sepelvaltimotauti		1
ii	Ensimmäisen asteen sukulaisella LDL-kolesteroli > 95 %:lla väestöstä		1
iii	Ensimmäisen asteen sukulaisella todettu jänneksantooma tai arcus cornealis		2
iv	Alle 18-vuotiaalla lapsella LDL-kolesteroli > 95 %:lla väestöstä		2
Henkilökohtainen anamneesi		Geenitesti • jos > 5 pistettä • ksantooma + korkea kolesteroli + vahva sukuanamneesi sepelvaltimotaudin suhteen	
i	Varhainen sepelvaltimotauti (miehillä <55-v ja naisilla < 60-v)		2
ii	Varhainen alaraajojen valtimotauti tai aivovaltimosairaus	1	
Status		FH:ta aiheuttavan mutaation löytyessä aloitetaan sukupolviselontaa	
i	Jänneksantooma		6
ii	Arcus cornealis alle 45-vuotiaalla henkilöllä		4
LDL-kolesterolipitoisuus			
	>8,5 mmol/l	8	
	6,5-8,4 mmol/l	5	
	5,0-6,4 mmol/l	3	
	4,0-4,9 mmol/l	1	
Geenitestaus			
i	FH:ta aiheuttava mutaatio <i>LDLR</i> -, <i>APOB</i> - tai <i>PCSK9</i> -geenissä	8	

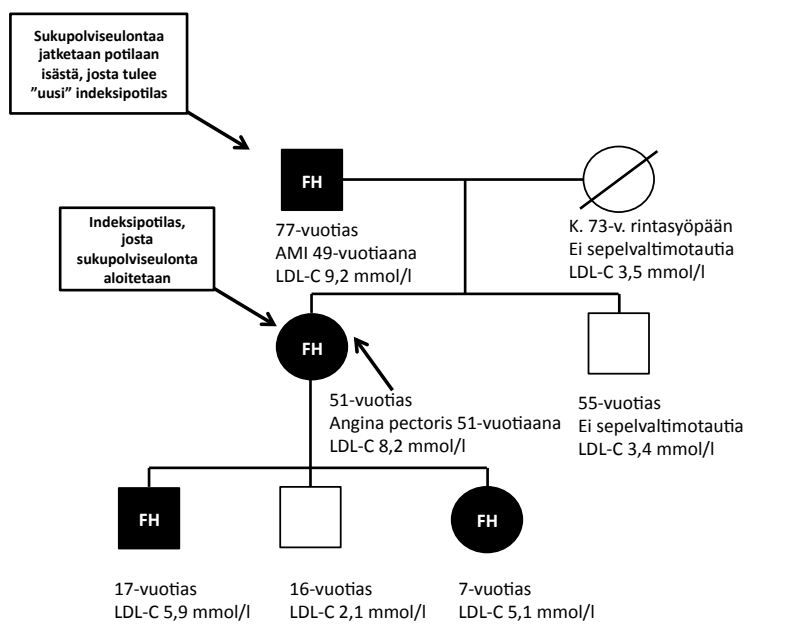
Taulukko. Dutch Lipid Clinic Network Criteria for Heterozygous FH Diagnosis in Adults [2]. Jokaisesta neljästä kriteeriryhmästä voi saada pisteitä vain yhdestä kriteeristä. Jos ryhmän sisällä useampi kriteeri täyttyy, valitaan suurimman pistemäärän antava kriteeri

huolellisen sukuanamneesin arvo ja sukupuun piirtäminen hyperkolesterolemian diagnostiikassa on unohtunut. Tämän lisäksi lipidipoliklinikoiden poistuminen Suomen yliopistosairaaloista on vaikeuttanut tämän geneettisen sairauden diagnostiikan ja hoidon asianmukaista toteuttamista, mikä on valitettavaa, sillä Suomessa olisi kattavan julkisen terveydenhuollon puitteissa mahdollisuus järjestelmällisiin seulontoihin.

Erinomaisia tuloksia FH:n diagnostiikassa on tähän mennessä saavutettu Alankomaissa, missä arviolta 70 %

FH-potilaista on päässyt hoidon piiriin (2). Tällaiset tulokset ovat olleet mahdollisia sikäläisen valtiovallan taloudellisella tuella. Alankomaiden tehokas FH-diagnostiikka perustuu ”cascade screening” -periaatteeseen eli ”**sukupolviselontaan**”. Sukupolviselontaa aloitetaan suvun ensimmäisen FH-potilaan eli indeksipotilaan geenitutkimuksella. Tämän jälkeen indeksipotilaan ensimmäisen asteen sukulaiset (vanhemmat, lapset ja sisarukset), ja mielellään myös toisen asteen sukulaiset (tädit, sedät ja enot, isovanhemmat, lapsenlapset, sisarusten lapset) pyydetään diagnosti-





Kuva. Sukupoliseulonnan toteutus FH-potilailla. Kuvaan on piirretty indeksipotilas ja hänen ensimmäisen asteen sukulaisensa. Sukupoliseulontaa aloitetaan tekemällä geenitesti ja mittaamalla veren kolesterolipitoisuus indeksipotilaan ensimmäisen asteen sukulaisilta. Kun uusia tautitapauksia havaitaan, heistä tulee "uusia" indeksipotilaita. Tässä sukupuussa indeksipotilaan isästä tulee "uusi" indeksipotilas, ja sukupoliseulontaa jatketaan tutkimalla seuraavaksi isän sisarukset ja jatkamalla, kunnes koko suvun FH-potilaat on löydetty.

siin tutkimuksiin (kuva 1). Näihin kuuluvat veren kolesterolipitoisuuden mittaaminen ja suppeampi geenitutkimus, jos indeksipotilaan mutaatio on saatu selville. Kun indeksipotilaan suvussa näin havaitaan uusia tautitapauksia, heistä tulee "uusia" indeksipotilaita, ja sukupoliseulontaa jatketaan uusien indeksipotilaiden ensimmäisen ja toisen asteen sukulaisien testaamisella, kunnes koko suvun FH-tapaukset on saatu selville. Suvun kokonaistilanteen kartoittaminen edellyttää, että indeksipotilasta hoitava lääkäri piirtää kunnollisen sukupuun, johon on ainakin merkitty indeksipotilaan ja sukulaisien kolesteroliarvot sekä mahdolliset sepelvaltimotautien oireet ja niiden alkamisikä.

Alankomaiden menestys FH:n diagnostiikassa perustuu sukupoliseulonnan lisäksi koulutettuihin, geneettistä kenttätöitä tekeviin hoitajiin sekä sikäläisen terveydenhuollon proaktiivisuuden sukupoliseulonnan toimeenpanemisessa. Alankomaissa terveydenhuoltohenkilökunta, ei potilas itse, hoitaa yhteydenoton indeksipotilaan sukulaisiin, jolloin suku tulee käytyä järjestelmällisesti läpi. Tällaisessa toimintamallissa ei Alankomaissa katsota olevan eettisiä ongelmia, jos yhteydenotto sukulaisiin tehdään indeksihenkilön suostumuksella ymmärrettävästi ja tutkittavan itsenäistä päätöksentekoa kunnioittaen. On esitetty, että indeksipotilaan kieltäytyessä sukulaisiin tulisi ottaa yhteyttä jopa ilman suostumusta (8), koska FH on sairaus, johon on olemassa hoito ja jonka vakavia komplikaatioita voidaan riittävän aikaisella diagnoosilla ennaltaehkäistä. Iso-Britanniassa, missä vain 12 % FH-potilaista on arvioitu olevan tiedossa (2), korostetaan potilaan itsenäistä roolia sukulaisien tiedottamisessa (9). Vastaavanlainen käytäntö on käytössä muiden perinnöllisten sydänsairauksien diagnostiikassa Suomessa. Alankomaiden ammattilaiskeskeisen järjestelmän tulokset kuitenkin puhuvat puolestaan,

ja myös Suomessa voitaisiin keskustella alankomaalais-tyyppiseen terveydenhuoltoalähtöiseen malliin siirtymisestä. Alankomaiden potilasyhdistykset kannattavat voimakkaasti käytössä olevaa aktiivista FH:n seulontamallia (8).

FH:n diagnostiikan parantaminen edellyttää tarttumista kahteen haasteeseen: indeksipotilaiden löytämiseen ja heidän sukulaisensa kartoittamiseen. Kardiologit ovat avainasemassa indeksipotilaiden diagnostiikassa ja hoitoon saattamisessa, sillä he kohtaavat usein varhaista sepelvaltimotautia sairastavia potilaita, joiden kohdalla tulisi havahduttaa pohtimaan FH:n mahdollisuutta. FH-epäilyn herätessä tutkimuksen tulee järjestää joko omassa tai FH:n hoitoon perehtyneessä yksikössä. Nuoria indeksipotilaita voisi puolestaan seuloa armeijassa, kouluterveydenhuollossa ja neuvolassa lipidiarvojen mittauksella, koska FH-potilaan LDL-kolesterolipitoisuus on koholla jo syntymästä lähtien.

Sukupoliseulonnan toteutumista edistäisi lipidipoliklinikoiden pikainen palauttaminen erikoissairaanhoidon. Näissä tulisi työskennellä sekä dyslipidemioiden että geneetiikan asiantuntijoiden lisäksi hoitajia, jotka on koulutettu ottamaan järjestelmällisesti yhteyttä indeksipotilaan sukulaisiin. Joissakin Euroopan maissa geneettisten hyperlipidemioiden hoito on keskitetty samoihin perinnöllisten sydänsairauksien keskuksiin, joissa hoidetaan myös perinnöllisiä rytmihäiriöitä, kardiomyopatioita ja aortan sairauksia.

Perusterveydenhuollon lääkäreiden tulisi muistaa FH:n mahdollisuus hyperkolesterolemia-potilaan diagnoosina, mikäli kokonaiskolesteroliarvo on yli 8 mmol/l tai LDL-kolesterolin pitoisuus yli 6 mmol/l. Tällöin rutiinimaisen statiinireseptin lisäksi lääkärin täytyisi ohjata potilas paikkaan, jossa on mahdollisuus geenitestiin ja sukupoliseulontaan. Erikoissairaanhoidon haasteena on tunnistaa

varhaista valtimotautia (miehillä < 55-v, naisilla < 60-v) sairastavat indeksipotilaat, joiden LDL-kolesterolitaso on korkea tai tavoitetasoa ei saavuteta nykyisillä lipidilääkkeillä.

Elämäntapamuutokset, joihin kuuluvat terveellinen ravinto, säännöllinen liikunta ja tupakoimattomuus ovat keskeinen osa FH:n hoitoa, vaikka lääkehoito tässä monogeenisessä sairaudessa onkin yleensä välttämätön. FH:n hoidon kulmakivenä ovat edelleen statiinit, joiden käyttöä voidaan harkita lapsillakin. Statiinin rinnalle yhdistetään ensisijaisesti resiini tai nykyisin yleisimmin etsetimibi, jonka päätapahtumia vähentävästä vaikutuksesta on nyt saatu näyttöä (10). Erittäin harvinaisen homotsygoottisen FH:n hoidossa uusia tulokkaita ovat APOB:n lähetti-RNA:n translaatiota estävä mipomeraseeni ja MTP:n (microsomal triglyceride transfer protein) estäjä lomitapidi. LDL-reseptorin hajoamista lisäävän PCSK9:n estäjät ovat nyt tulossa kliiniseen käyttöön. Vaikka näiden lääkkeiden on todettu vähentävän veren LDL-kolesterolitaitoisuutta tehokkaasti, niiden vaikutuksesta päätapahtumiin ei ole toistaiseksi juuri näyttöä.

FH:n alidiagnostiikka on vakava ongelma, johon on nyt Suomessa havahduttu. Esimerkiksi HYKS:iin ollaan perustamassa poliklinikkaa, jonka tarkoituksena on tutkia ja hoitaa FH-potilaita sekä seuloa heidän sukulaisiaan. Vastaavat klinikat olisivat tervetulleita muuallekin maahan, sillä hyperkolesterolemian geneettisen syyn löytäminen lisää hoitomyöntyvyyttä, ja sukupolviseulonta saattaa tehostaa hoidon piiriin myös nuoret FH-potilaat, joiden valtimotaudin ilmaantuminen on mahdollista jopa estää.

Lähdeluettelo

1. J. Besseling, I. Kindt, M. Hof, J. J. Kastelein, B. A. Hutten, G. K. Hovingh, Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk for cardiovascular disease: a study of a cohort of 14,000 mutation carriers. *Atherosclerosis*. 233, 219–223 (2014).
2. B. G. Nordestgaard, M. J. Chapman, S. E. Humphries, H. N. Ginsberg, L. Masana, O. S. Descamps, O. Wiklund, R. A. Hegele, F. J. Raal, J. C. Defesche, A. Wiegman, R. D. Santos, G. F. Watts, K. G. Parhofer, G. K. Hovingh, P. T. Kovanen, C. Boileau, M. Averna, J. Boren, E. Bruckert, A. L. Catapano, J. A. Kuivenhoven, P. Pajukanta, K. Ray, A. F. Stalenhoef, E. Stroes, M. R. Taskinen, A. Tybjaerg-Hansen, European Atherosclerosis Society Consensus Panel, 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.* 34, 3478–90a (2013).
3. J. Slack, Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 2, 1380–1382 (1969).
4. P. N. Hopkins, P. P. Toth, C. M. Ballantyne, D. J. Rader, National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia, Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 5, S9–17 (2011).
5. M. A. Austin, C. M. Hutter, R. L. Zimmern, S. E. Humphries, Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am. J. Epidemiol.* 160, 407–420 (2004).
6. M. Benn, G. F. Watts, A. Tybjaerg-Hansen, B. G. Nordestgaard, Familial hypercholesterolemia in the danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97, 3956–3964 (2012).
7. H. A. Neil, T. Hammond, R. Huxley, D. R. Matthews, S. E. Humphries, Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ*. 321, 148 (2000).
8. G. de Wert, Cascade screening: whose information is it anyway? *Eur. J. Hum. Genet.* 13, 397–398 (2005).
9. N. Hollowell, N. Jenkins, M. Douglas, S. Walker, R. Finnie, M. Porteous, J. Lawton, Patients' experiences and views of cascade screening for familial hypercholesterolemia (FH): a qualitative study. *J. Community Genet.* 2, 249–257 (2011).
10. C. P. Cannon, M. A. Blazing, R. P. Giugliano, A. McCagg, J. A. White, P. Theroux, H. Darius, B. S. Lewis, T. O. Ophuis, J. W. Jukema, G. M. De Ferrari, W. Ruzyllo, P. De Lucca, K. Im, E. A. Bohula, C. Reist, S. D. Wiviott, A. M. Tershakovec, T. A. Musliner, E. Braunwald, R. M. Califf, IMPROVE-IT Investigators, Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N. Engl. J. Med.* (2015). ■

Pirkka-Pekka Laurila

LT, tutkijatohtori

Genomiikka ja biomarkerit, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos

Lääketieteellisen genetiikan ja perinnöllisyyslääketieteen osasto, Helsingin yliopisto

Niina Matikainen

Sisätautien ja endokrinologian el, dosentti

Endokrinologia, Vatsakeskus, HYKS

Tutkimusohjelma diabetes ja obesiteetti, Helsingin yliopisto

Tiina Heliö

Sisätautien ja kardiologian el, kardiologian dosentti

Sydän- ja keuhkokeskus, HYKS

Juhani Kahri

Sisätautiopin dosentti

Ylilääkäri, Sisätautien linjajohtaja

Sisätaudit ja kuntoutus, HYKS

Markku S. Nieminen

Kardiologian professori

Toimialajohtaja

Sydän- ja keuhkokeskus, HYKS