

# Perekondlik hüperkolesteroleemia – aladiagnoositud risk kogu eluks

Perekondlik hüperkolesteroleemia (ingl *familial hypercholesterolaemia*, FH) on grupp geneetilisi defekte, mille korral väikese tihedusega lipoproteiini (LDL) kolesterooli tase on juba sünnist saati märkimisväärselt tõusnud, põhjustades agressiivset ja varases eas algavat ateroskleroosi. Vaatamata selle sagedusele on paraku aga tegemist suuresti aladiagnoositud haigusega.



**ANETTE CAROLINE ÖÖBIK**  
kardioloogia  
eriala arst-  
resident  
kardioloogia  
nooremteadur  
Tartu Ülikool

## Epidemioloogia

FH on väga sage pärilik seisund. Rahvusvaheliste andmete järgi esineb heterosügootset FH-d umbes 1 inimesel 200–250-st (mõningate andmete alusel kuni 1 : 500). See tähendab, et globaalselt on hinnanguliselt umbes 15–30 miljonit haiget. Eestis on FH levimus veelgi suurem: andmed Eesti Geenivaramust näitavad sageduseks umbes 1 : 177. FH jääb siiski sageli diagnoosimata – arvatakse, et ligikaudu 70% ja enam juhtudest ei ole tuvastatud. Eraldi tähelepanu väärib FH osakaal noorte südamehaigete seas: hinnanguliselt 5% alla 60-aastastest ning kuni 20% alla 45-aastastest müokardiinfarkti saanud patsientidest võib põdeda heterosügootset FH-d. Homosügootne FH on õnneks harvaesinev (umbes 1 juht 300 000 inimese kohta), kuid selle korral tekib ateroskleroos juba lapseas ning ravi puudumisel ei ületa eluiga sageli 20–30 eluaastat. Eestis on seni teada dokumenteeritult üks patsient, kel diagnoositi homosügootne FH pärast 24-aastaselt läbipõetud müokardiinfarkti. (2–5)

## Patofüsioloogia ja geneetika

FH alus on mutatsioonid geenides, mis vastutavad LDL-kolesterooli eemaldamise eest verest maksa kaudu. Ligikaudu 60–80%-l kindla/tõenäolise FH-diagnoosiga patsientidest leitakse patogeenne mutatsioon ühes kolmest geenist: LDLR (LDL-

retseptori geen), APOB (apo B-100 geen) või PCSK9 geen. Enamik juhtudest on põhjustatud LDL-retseptori geeni mutatsioonist, mille tagajärjel on LDL-retseptorite arv või funktsioon maksas vähenenud. Seejuures on LDLR-geenis kirjeldatud üle 1000 erineva patogeense variandi ning need moodustavad 60–80% kõigist FH geneetilisest põhjustest. Harvem on põhjuseks mutatsioonid APOB geeni kindlas piirkonnas, mis häirivad LDL-i osakeste seondumist retseptoriga. Veel harvematel juhtudel on tegu PCSK9 *gain-of-function*

**” FH jääb siiski sageli diagnoosimata – arvatakse, et ligikaudu 70% ja enam juhtudest ei ole tuvastatud.**

mutatsioonidega, mis suurendavad PCSK9 valgu aktiivsust, mis omakorda kiirendab LDL-retseptorite lagundamist maksas. Väga harva võivad sarnast fenotüüpi anda ka mutatsioonid teistes geenides (nt LDLRAP1: LDL-retseptori adaptervalk, mille bi-alleelsed mutatsioonid põhjustavad autosoom-retsessiivset hüperkolesteroleemiat, ◀

**R**avimata juhtudel on FH-ga haigetel võrreldes tavapopulatsiooniga risk varajaseks koronaaarhaiguseks ja müokardiinfarkti tekkeks lausa kuni 20–25-kordne.

## Definitsioon

FH on autosoom-dominantse pärilikusega monogeenne defekt maksa LDL-i elimineerimise rajas, mida iseloomustab juba sünnist alates püsivalt kõrge LDL-kolesterooli tase veres. FH jaguneb geneetilise defekti koopia arvu põhjal kaheks vormiks: heterosügootne FH ja haruldasem homosügootne FH. Heterosügootse FH korral on LDL-kolesterooli tase umbes 2–3 korda kõrgem kui tervetel, homosügootse FH korral aga lausa 4–8 korda kõrgem. (1)

kliiniliselt sarnanedes homosügootse FH-ga). (1, 2, 6)

Heterosügootse FH korral tagab üks terve alleel umbes 50% normaalsest LDL-retseptorite funktsioonist (LDL-i tase on umbes 2–3 korda kõrgem tavapärasest); homosügootsel FH-l praktiliselt puudub funktsioneeriv LDL-retseptor (LDL-i tase on vastavalt umbes 4–8 korda tavapärasest kõrgem). Ligikaudu 20–40%-l tüüpilise FH kliinilise pildiga patsientidest ei leita ühtki mutatsiooni eelmainitud geenides. Sel juhul on hüperkolesteroleemia tõenäoliselt polügeense tekkega või põhjustatud seni avastamata harvaesinevast variandist. FH kandjal on 50% tõenäosus anda defektne geen edasi oma järglasele, mistõttu teadaoleva mutatsiooni korral tuleks uurida ka teisi pereliikmeid. (2)

### Kliiniline avaldumine

Enamik heterosügootse FH-ga patsient on lapseas ja noorukieas asümptomaatilised, sest kõrge LDL-kolesterooli tase ei põhjusta vahetult kaebusi. Sageli avastatakse FH kas juhuslikult väga kõrge kolesteroolitaseme tõttu või juba mõne noores eas aset leidnud südame-veresoonkonnahäiguse (SVH) sündmuse järel. FH kõige olulisem kliiniline avaldumine on enneaegne ateroskleroos. Ravita avaldub ateroskleroos

## » FH kõige olulisem kliiniline avaldumine on enneaegne ateroskleroos. Ravita avaldub ateroskleroos tavaliselt nooremas keskeas.

roos tavaliselt nooremas keskeas: meestel umbes 10–20 aastat varem kui üldpopulatsioonis (ravita saab umbes 50% FH-ga meestest müokardiinfarkti enne 50. eluaastat), naistel umbes 20 aastat varem (ravita saab ligikaudu 30% FH-ga naistest müokardiinfarkti enne 60. eluaastat). Lisaks koronaarhaigusele võivad FH-ga patsientidel nooremas keskeas avalduda ka perifeersete arterite haigus või unearterite ahenemine. (1, 2)

Homosügootne FH kulgeb äärmiselt agressiivselt: juba lapseas võivad tekkida iseloomulikud ksantoomid (nt kõõlustel, põlvedel, sõrmedel), korneaalarkus ning progresseeruv ateroskleroos. Ravita ilmnevad rasked SVH tüsistused sageli juba esimese elukümnendi lõpuks ning eluiga ei ületa tihti 20–30 aastat. Seetõttu on kriitilise tähtsusega FH varajane diagnoosimine ja ravi alustamine juba lapseas, enne haiguse kliinilist avaldumist. (2, 7)

### Diagnostika

FH diagnostika algab kahtlusest – perearsti jaoks on oluline märgata viiteid, mis võivad FH-le osutada. Diagnoosimisel on abiks Hollandi Lipiidikliiniku võrgustiku skoor (*Dutch Lipid Clinic Network Score*, DLCNS). See punktisüsteem arvestab LDL-i taset, perekonnaanamneesi, kliinilist leidu (varajased SVH-d), objektiivset leidu (ksantoomid, korneaalarkus) ja geenianalüüsi tulemust. Täpsemalt on diagnoosikriteeriumid toodud tabelis 1. (1)

FH-d tuleks kahtlustada, kui täiskasvanul on LDL  $\geq 5,0$  mmol/l (või  $< 16$ -aastasel lapsel LDL  $> 4,0$  mmol/l) enne ravi; LDL  $> 8,5$  mmol/l viitab kindlale FH-le. Heterosügootse FH korral on LDL tavaliselt vahemikus 5–15 mmol/l, homosügootsel FH-l sageli  $> 15$  mmol/l. Triglytseriidid on enamasti normis ning HDL-i tase pigem normaalsed või madal.

Objektiivsel uurimisel otsida kolesterooliladestusi: (**kõõlus**)ksantoomid (kolivad tihked külmukesed enamasti kõõlustel, eeskätt Achilleuse kõõlusel ja sõrmede kõõlustel, ka põlvedel; lastel ka näiteks tuharatel) on väga spetsiifilised FH-le. Samuti võivad esineda **ksantelasmid** (kolesterooliladestused silmalaugudel), kuigi neid DLCN-i skooris ei arvestata. **Korneaalarkus** (hallikasvalge ring vikerkesta ümber)  $< 45$ -aastaselt viitab lipiidihäirele (sh FH-le), kuigi eakatel on see üsna sage vanusest tulenev leid.

### Geneetiline uurimine

FH diagnoosimise kuldstandard on patogeense geenivariandi leidmine LDLR, APOB või PCSK9 geenis. Eestis on tänu Tervisekassa toetusele võimalik geneetiliselt uurida kõiki tõenäolise või kindla FH-kahtlusega patsiente (DLCN skoor  $\geq 6$ ). Geneetiline diagnoos kinnitab lõp-

likult haiguse olemasolu. Samuti saab geneetilise leiu abil korraldada kaskaadset sõeluuringut perekonnas, st kutsuda uuringule patsiendi esimese astme sugulased, et leida veel asümptomaatilisi haigeid. Igal FH mutatsiooni kandjal vanemal on 50% tõenäosus anda defektne geen edasi oma lapsele. Sugulaste kaskaadsõelumine on paljudes riikides suurendanud FH avastamist. Eestis on loodud FH register ning tegutsevad lipiidikabinetid suuremates keskustes (Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, Tartu Ülikooli Kliinikum ja Ida-Tallinna Keskhaiglas), et parandada patsientide ravi jälgimist ja perekondade sõeluuringuid. (3)

### Laste sõelumine

Kuna FH avaldub juba lapseas kõrge LDL-tasemena, on oluline mõelda ka laste uurimisele. Kui vanemal on FH, tuleks kontrollida lapse kolesterooli võimalikult vara – eelkoolieas või vähemalt enne puberteeti (umbes 5.–10. eluaastal). Kui perekonnas on esinenud nooremas eas infarkti või on teadaolev FH, on lapse vereliipidide analüüs näidustatud juba teisest eluaastast. Lapse LDL  $> 4$  mmol/l viitab võimalikule FH-le. Varajane diagnoos ja ravi alustamine (umbes 8–10 a vanuses) tagab, et FH-ga noortel on täiskasvanuna palju väiksem kardiovaskulaarne risk kui neil, keda hakati ravima alles täiskasvanueas. (7)

### Diferentsiaaldiagnoos

FH-d tuleb eristada teistest seisunditest, mis põhjustavad kõrget LDL-taset. Need on näiteks järgmised.

- **Polügeenne hüperkolesteroleemia:** põhjustatud mitmete geenide koosmõjust ja eluviisidest; LDL-i tase tavaliselt mõõdukalt tõusnud, geneetilist mutatsiooni ei leita, üldiselt objektiivseid leide samuti mitte.
- **Sekundaarne hüperkolesteroleemia:** põhjustatud haigustest (nt hüpotüreos, diabeet, neeruhaigused (sh nefrootiline sündroom) või maksahaigused) või ravimitega (nt glükokortikoidid, retinoidid). Tuleb alati välistada enne FH diagnoosi.
- **Perekondlik kombineeritud hüperlipideemia (FCHL):** sagedane pärilik lipiidihäire; lisaks kõrgele LDL-tasemele esinevad sageli ka kõrge triglytseriidide

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

1. Perekonnaanamnees	
Kriteerium	Punktid
Esimese astme sugulasel enneaegne koronaar- ja/või muu ateroskleroosiline veresoonehaigus (mehed < 55 a, naised < 60 a) või esimese astme sugulasel LDL-i tase üle vanusele ja soole vastava 95. protsentiili	1
Esimese astme sugulasel kõõlusantoomid ja/või korneaalarkus ( <i>arcus cornealis</i> , <i>arcus senilis</i> ) või lapsel (< 18 a) LDL-i tase üle vanusele ja soole vastava 95. protsentiili	2
2. Kliinilised andmed	
Enneaegne südame isheemiatõbi (mehed < 55 a, naised < 60 a)	2
Enneaegne tserebrovaskulaarne või perifeerne ateroskleroosiline haigus (mehed < 55 a, naised < 60 a)	1
3. Objektiivne leid	
Kõõlusantoomid	6
Korneaalarkus enne 45. eluaastat	4
LDL-kolesterool (mmol/l), enne ravi alustamist	
≥ 8,5	8
6,5–8,4	5
5,0–6,4	3
4,0–4,9	1
4. Geneetiline uuring	
Patogeenne mutatsioon LDLR, APOB või PCSK9 geenis	8
Koguskoori tõlgendamine	
Koguskoor	Tõlgendus
> 8	Kindel perekondlik hüperkolesteroleemia
6–8	Tõenäoline perekondlik hüperkolesteroleemia
3–5	Võimalik perekondlik hüperkolesteroleemia
0–2	Perekondlik hüperkolesteroleemia ebatõenäoline

» Üksnes dieedi ja liikumisega saavutavad FH-patsiendid harva vajalikku LDL-i taseme langust, vaid see püsib tavaliselt soovitatud eesmärkväärtustest kõrgemal ka väga korrektse eluviisi korral.

tase ja madal HDL-tase. Ksantoomid tavaliselt puuduvad.

- **Düsβetalipoproteineemia (tüüp III):** nii kolesterooli kui ka triglütseriidide tase tõusnud; sageli on nahal papuloossed ladestused (palmaarksantoomid); seotud ApoE E2/E2 genotüübiga.
- **Sitosteroleemia:** haruldane autosoom-retsessiivne haigus, mille korral kuhjuvad fütosteroolid (taimset päritolu steroolid). Kahtlustada eriti siis, kui ksantoomid on väljendunud, aga LDL polegi väga äärmuslik.
- **Lipoproteiin(a) ehk Lp(a) hüperlipoproteineemia:** Lp(a) ei aita otseselt FH-d diferentseerida, vaid on pigem kaasuv riskifaktor, mille tase võib FH korral tihti lisaks kõrge olla. Euroopa Kardioloogide Seltsi düslipideemia juhised rõhutavad Lp(a) mõõtmise tähtsust – soovitatakse, et vähemalt korra elus määrataks iga täiskasvanu Lp(a) tase, kuna väärtust > 105 nmol/l peetakse oluliseks SVH riskiteguriks. (1, 2).

### Ravi ja ravieesmärgid Elustiil

Nagu teistegi düslipideemiate korral, on ka FH käsitluse üks nurgakividest tervislik eluviis. Soovitatav on tarbida vähem küllastatud rasvhappeid, vältida transrasvade tarbimist, lisada menüüsse rohkelt köögi- ja puuvilju ning kiudaineid (lahustuvat kiudainet vähemalt 10–20 g päevas). Vähendada tuleks loomsete rasvade osakaalu ja eelistada küllastamata rasvhappeid (nt kala, pähklid, oliiviõli). Samuti on oluline regulaarne füüsiline koormus, kehakaalu normaliseerimine ja suitsetamisest loobumine. Siiski tuleb rõhutada, et üksnes dieedi ja liikumisega saavutavad FH-patsiendid harva vajalikku LDL-i taseme langust, vaid see püsib tavaliselt soovitatud eesmärkväärtustest (vt edasi) kõrgemal ka väga korrektse eluviisi korral. Seetõttu on farmakoterapia peaaegu alati vajalik kohe diagnoosimomendist alates (välja arvatud ehk mõningatel väga noortel lastel). (1, 2)

### Medikamentoosne ravi (1, 8)

1. **Statiinravi:** alustada maksimaalses talutavas annuses tugevatoimelise statiiniga (atorvastatiin või rosuvastatiin; vajadusel tiitrida taluvuse järgi). ➤

2. **Esetimiib lisaks statiinile:** kui statiin üksi ei vii LDL-i eesmärkväärtuseni, lisada esetimiib (kolesterooli imendumise inhibiitor). Statiini ja esetimiibi kombinatsioon vähendab LDL-kolesterooli sisaldust kokku kuni ligikaudu 65% ning saadaval on ka fikseeritud kombinatsiooniga tabletid, mis parandavad ravisoostumust.
3. **Süstitavad ravimid:** kui statiini + esetimiibi kombinatsioonraviga eesmärkväärtust ei saavutata, on näidustatud süstitav lisaravi. PCSK9 inhibiitorid (alirokumab, evolokumab; süstitakse 2–4 nädala tagant) alandavad LDL-kolesterooli taset veel umbes 50–60% (vältides LDL-retseptorite lagundamist maksas) ning on osutunud väga efektiivseks. Lisaks on saadaval uus ravim inkliisiraan (siRNA molekul; süstitakse kaks korda aastas), mis pidurdab PCSK9 sünteesi maksas ja annab PCSK9 inhibiitoritega sarnast efekti. Eestis kompenseeritakse neid ravimeid juhul, kui LDL on  $\geq 2,6$  mmol/l (alirokumabi korral LDL-i piir 3 mmol/l) vaatamata maksimaalsele statiini + esetimiibi kombinatsioonravile ning on dokumenteeritud ateroskleroos.
4. **Muud ravivõimalused:** need tulevad kõne alla rasketel juhtudel või eritingimustel. Sapphapete sekvestrandid (nt kolestüramiin, kolesevelaam) seovad sooles sapphappeid ja vähendavad kolesterooli imendumist – neid kasutatakse lisaravina või statiinide asendamise vajadusel (nt rasedatel). Bempeedhapet (ATP tsitraatlúaasi inhibiitor) võib samuti kaaluda kas lisaravina või asendusena statiinitalumusega patsientidel (LDL-i taset langetav potentsiaal ligi 20%). Niasiin (B3-vitamiin) alandab LDL-i ja tõstab HDL-i taset, kuid pakub pigem vähest lisakasu ning põhjustab sageli kõrvaltoimeid. Raske homosügootse FH korral kaalutakse ka erimeetmeid, nagu LDL-aferees (mehaaniline LDL-i eemaldamine verest), ning uusi ravimeid, nagu lomitapiid (MTP inhibiitor, vähendab maksas lipoproteiinide sünteesi; võib langetada LDL-i taset ligikaudu 50%, kuid võib põhjustada

maksa rasvumist, seetõttu kasutatakse vaid valitud juhtudel). Samuti on saadaval ANGPTL3 inhibiitorid (nt evinakumab), mis suudavad vähendada LDL-kolesterooli sisaldust ka retseptor-negatiivse homosügootse FH korral; nende kasutus on väga piiratud kõrge hinna ja spetsiifilisuse tõttu.

#### Ravieesmärgid (1)

Kõiki FH-haigeid käsitletakse vähemalt suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidena. Kui FH-haigel on ateroskleroosiline veresoonekonnahaigus või muid suuri riskitegureid (nt diabeet, hüpertensioon, suitsetamine), loetakse ta väga suure riskiga patsiendiks. ESC/EAS juhiste järgi on LDL-kolesterooli eesmärkväärtused järgmised:

- 1) **väga suure riskiga FH korral:**  
LDL < 1,4 mmol/l (ja  $\geq 50\%$  langus ravieelsest tasemest);
- 2) **suure riskiga FH korral** (ainuüksi FH, ilma kaasuva ateroskleroosita):  
LDL < 1,8 mmol/l (ja  $\geq 50\%$  langus ravieelsest tasemest).

Mida varem ravi alustatakse, seda parem on prognoos. Rahvusvahelised ravijuhised soovivad alustada statiinravi ligikaudu 8–10 aasta vanuses. Algul kasutatakse väi-

## 🗨️ Kõiki FH-haigeid käsitletakse vähemalt suure kardiovaskulaarse riskiga patsientidena.

kesi statiinidoose, mida nooruki kasvades suurendatakse. Eesmärk pole lapseas saavutada täiskasvanu eesmärkväärtust, vaid vähendada oluliselt eluaegset LDL-i koormust. Uuringud on näidanud, et lapseeas ravitud FH-ga noortel on hilisemas elus märkimisväärselt väiksem südamehaiguste esinemissagedus võrreldes nendega, kelle ravi algas alles täiskasvanuna. Seetõttu on elukestev ravi FH-haigetel võtmetähtsusega. Ravi katkestamisel tõuseb LDL-i tase tagasi geneetilisele lähtetasemele ja kardiovaskulaarne risk suureneb taas kiiresti. Seega tuleb patsiente korduvalt nõustada ravisoostumuse olulisusest. (7)

## Kokkuvõtteks

Kokkuvõttes on oluline pidada meeles ja ka patsientidele rõhutada, et FH ei kao kuhugi, ent tõhusa raviga on võimalik elada täisväärtuslikku elu, mis sarnaneb terve inimese omaga.

Meeldetuletus, keda suunata kardioloogile (eelistatavalt lipiidikabinetti) (3):

- 1) patsiendid, kellel LDL-i sisaldus on  $\geq 5$  mmol/l ( $< 16$  a  $\geq 4$  mmol/l) enne statiinravi alustamist ja kelle DLCN skoor on  $\geq 6$ ;
- 2) Patsiendid, kelle pereliikmel on leitud FH ja LDL on  $\geq 5$  mmol/l;
- 3) varase koronaarhaigusega patsiendid (mehed  $< 55$  a, naised  $< 60$  a) ja kelle DLCN skoor on  $\geq 6$ ;
- 4) statiinitalumusega patsiendid (statiinidega seostatav müosiit, müalgia, müopaatia ja/või rabdomüolüüs). ■

## Kasutatud kirjandus

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1; 41 (1): 111–188.
2. Vaezi, Zahra A Afshin. Familial Hypercholesterolemia. StatPearls. 2022 Sep 26; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556009/>
3. Viigimaa M, Blöndal M, Hedman A, Härma-Jõks P, Irs A, Pajusalu S, et al. Eesti perekondliku hüperkolesteroleemia käsitlusjuhend. Eesti Arst. 102 (4): 237–240.
4. Lui DTW, Lee ACH, Tan KCB. Management of Familial Hypercholesterolemia: Current Status and Future Perspectives. J Endocr Soc. 2021 Jan 1; 5 (1): bvaa122.
5. Alver M, Palover M, Saar A, Läll K, Zekavat SM, Tõnisson N, et al. Recall by genotype and cascade screening for familial hypercholesterolemia in a population-based biobank from Estonia. Genet Med. 2019 May; 21 (5):1173–1180.
6. Innerarity T, Mahley R, Weisgraber K, Bersot T, Krauss R, Vega G, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. J Lipid Res. 1990 Aug; 31 (8): 1337–1349.
7. Harada-Shiba M, Ohtake A, Sugiyama D, Tada H, Dobashi K, Matsuki K, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pediatric Familial Hypercholesterolemia 2022. J Atheroscler Thromb. 2023 May 1; 30 (5): 531–557.
8. Ajufo E, Rader DJ. New Therapeutic Approaches for Familial Hypercholesterolemia. Annu Rev Med. 2018 Jan 29; 69 (1): 113–131.