

Familial Hypercholesterolemia Screening, Diagnosis, Treatment, and Prevention - Current Knowledge and Novel Possibilities in the Region

Katalin Csép, Orsolya Demeter

George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Targu Mures

Abstract • Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most frequent monogenic diseases, but significantly underdiagnosed and undertreated, though its timely recognition and management could be life-saving. Objective: Given the novel diagnostic and therapeutic possibilities, raising awareness in physicians treating hypercholesterolemia about the familial form and sharing current experience could improve the management of those affected by the disease. Material and method: A questionnaire was addressed to physicians treating hypercholesterolemia in the region about the familial form, covering 8 topics regarding diagnosis, prognosis, genetic testing and counseling, by the use of case presentations and medical pedigrees. Results: Approximately 1/5 of the addressed physicians treating hypercholesterolemia responded to our survey, mainly younger family physicians, cardiologists and diabetologists, who suspected the familial form in about 5% of their cases. Correct diagnosis based on the MEDPED and Simon Broome system recommended criteria, recognition and interpretation of the characteristic xanthoma or arcus cornealis in photographs characterized less than half of the respondents, while adequate risk assessment based on LDL-C levels and classical risk factors was present in approximately 2/3. Indications of early lipid screening, the possibilities and value of genetic testing and advice were less recognized, but the obtained results were better in the case of pedigree analysis, cascade screening and risk calculation in the family. Conclusion: For the optimal management of familial hypercholesterolemia characterized by important genetic heterogeneity, a continuous education of the physicians treating patients with hypercholesterolemia is necessary to broaden fundamental genetic education with fast developing information about the novel possibilities of diagnosis, and treatment.

Keywords • familial hypercholesterolaemia, cardiovascular disease, mutation analysis, LDL receptor, family screening

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0002

Bulletin of Medical Sciences 2023, 96(1): 13–25

Introduction

Familial hypercholesterolemia (FH) is one of the most common monogenic disorders, affecting approximately 1 in 300 individuals. However, it remains undiagnosed in approximately 80% of cases and is frequently under-

treated, especially in younger patients and children. Early detection and appropriate management can markedly improve the disease's progression [1]. Familial hypercholesterolemia (FH) is characterized by persistently elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, leading to a significantly increased risk of premature and severe cardiovascular events due to accelerated atherosclerosis, with a 30-50% risk by ages 50-60 years without intervention. [2, 3]. Persistent LDL-C elevation (exceeding 160 mg/dL or 4.1 mmol/L in children, and 190 mg/dL or 4.9 mmol/L in adults), particularly with a family history of early cardiovascular disease, should raise suspicion for FH. Diagnosing the initial case through family screening

Corresponding author

Katalin Csép
George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy,
Science, and Technology of Targu Mures
Targu Mures, Romania
Gheorghe Marinescu 38,
Email: katalin.csep@umfst.ro

enables early detection and treatment in affected relatives [2]. Understanding the complex genetic background of FH, supported by mutation analysis and genetic counseling, improves prognostic accuracy, enables effective preventive strategies, and aids the correct choice of modern therapeutic approaches tailored by genetic insights.

Objective

Given the significant underdiagnosis of FH and advancements in diagnostics and therapies, increasing awareness of the familial form among physicians involved in hypercholesterolemia management in the region and sharing new clinical insights may contribute to a better patient care and save life.

Materials and Methods

An eight-item questionnaire was distributed to national physicians managing hypercholesterolemia, addressing their diagnostic and prognostic knowledge, as well as genetic testing and counselling for FH. The questionnaire was structured as a presentation of cases that can be diagnosed according to the MEDPED and Simon Broome diagnostic criteria systems, summarized in [Table 1](#) and [Table 2](#). The MEDPED criteria system aids clinical diagnosis based on age- and family history-adjusted total cholesterol levels [4], whereas the Simon Broome criteria consider both total and LDL cholesterol levels, clinical signs, mutation analysis, and family history [5]. Photographs were included to evaluate participants' ability to recognize, interpret, and accurately identify hallmark lesions such as xanthomas and arcus cornealis.

Knowledge of risk assessment and cascade screening was assessed by using a medical family tree.

Results

20.9% of the addressed physicians treating patients with hypercholesterolemia responded to our survey, primarily general practitioners, with a comparable number of cardiologists and diabetologists. Among the respondents, two-thirds were within two decades of their medical graduation. The responding physicians estimated that the familial form could be suspected in approximately 5% of their hypercholesterolemia cases managed. The percentages of correct responses in situations involving the presentation of patients and families affected by familial hypercholesterolaemia are shown in [Table 3](#).

Discussion

Familial hypercholesterolaemia is one of the most prevalent monogenic disorders, with a global incidence previously estimated at 1 in 500, now revised to approximately 1 in 300, though this varies significantly across populations [6]. In many countries, however, the exact prevalence remains undetermined, including in our country, where this knowledge gap could be addressed through a national registry and targeted screening programs. Among individuals with severe hypercholesterolaemia or early cardiovascular manifestations, the prevalence is estimated to be around 1 in 15 [7,8]. The unexpectedly high prevalence of this dominant pathogenic variant may be attributed to its thrifty nature, which likely provided a selective advantage during human evolution, while car-

Table 1. Diagnosis of familial hypercholesterolaemia (FH) according to the MEDPED diagnostic criteria system [4]

Age	FH in first-degree relatives	FH in second-degree relatives	FH in third-degree relatives	In the general population
<20	220 mg/dL (5.7 mmol/L)	230 mg/dL (5.9 mmol/L)	240 mg/dL (6.2 mmol/L)	270 mg/dL (7.0 mmol/L)
20-29	240 mg/dL (6.2 mmol/L)	250 mg/dL (6.5 mmol/L)	260 mg/dL (6.7 mmol/L)	290 mg/dL (7.5 mmol/L)
30-39	270 mg/dL (7.0 mmol/L)	280 mg/dL (7.2 mmol/L)	290 mg/dL (7.5 mmol/L)	340 mg/dL (8.8 mmol/L)
≥40	290 mg/dL (7.5 mmol/L)	300 mg/dL (7.8 mmol/L)	310 mg/dL (8.0 mmol/L)	360 mg/dL (9.3 mmol/L)

Table 2. Diagnosis of familial hypercholesterolaemia using the Simon Broome diagnostic criteria system [5]

Diagnostic criteria*	Diagnosis
In adults: TC >7.5 mmol/L (290.0 mg/dL), or LDL-C >4.9 mmol/L (189.5 mg/dL), or In children: TC >6.7 mmol/L (259.1 mg/dL), or LDL-C >4 mmol/L (154.7 mg/dL), AND	Definitive
Xanthoma, in the patient or in a first or second degree relative, OR	
Detection of pathogenic mutations in LDL-R, ApoB or PCSK9	
In adults: TC >7.5 mmol/L (290.0 mg/dL), or LDL-C >4.9 mmol/L (189.5 mg/dL), or In children: TC >6.7 mmol/L (259.1 mg/dL), or LDL-C >4 mmol/L (154.7 mg/dL), AND	Possible
Family history: Myocardial infarction in a second degree relative before the age of 50 years, or in a first-degree relative before the age of 60, OR	
Family history: TC >7.5 mmol/L (290.0 mg/dL), in first or second degree relatives	

* TC - total cholesterol, LDL-C - low density lipoprotein cholesterol

diovascular complications, often manifesting after reproductive age, did not undergo strong negative selection [9].

Diagnostics and Risk Assessment in Clinical Practice

Research indicates that awareness of the hereditary aspects and complex genetics of FH, as well as proper care, is insufficient, impacting patients' life expectancy and quality of life. Data from the CASCADE FH registry show the average age of FH diagnosis is 50, by which time over one-third of patients have experienced an atherosclerotic cardiovascular event [3]. This pattern is mirrored in our findings and underscores the need for increased awareness among both physicians and patients and the implementation of a national health initiative. Diagnosis typically relies on patient and family history, physical findings, and LDL-C levels [2]. Xanthomas, which are histologically similar to atherosclerotic plaques and correlated with cardiovascular manifestations, serve as a marker, though they are often absent or may only be palpable. This requires trained, knowledgeable physicians.

The primary diagnostic tools for FH include the MEDPED (US Make Early Diagnosis to Prevent early Death) [4], Simon Broome (UK FH Register Criteria) [5], DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [3], NLA (National Lipid Association) [11], and AHA (American Heart Association) [12] criteria, though these are not widely

Table 3. Results of the responses received for cases of familial hypercholesterolaemia

Questions	Answers considered correct based on current recommendations (%)
Diagnosis based on proposed diagnostic criteria systems (considering age, gender, LDL-C level, mutation analysis, cardiovascular disease, and family history)	41,67
Identification and accurate labelling of pathognomonic lesions (xanthoma, arcus cornealis) in photographs	24,63
Risk assessment with classification into severity categories based on LDL-C levels and associated risk factors (gender, age, body mass index, smoking status, etc.).	70,84
Determination of optimal timing for lipid screening in paediatric populations.	58,34
Indications for early screening based on family history (LDL-C levels or early cardiovascular disease in first- or second-degree relatives)	29,17
Utilization of genetic testing and counselling services	59,72
Interpretation of the significance of identified mutations in risk assessment, independent of LDL-C levels	41,67
Family tree analysis for risk assessment in relatives based on the genotype of the patient, and planning for cascade screening.	67,71

used. Diagnostic criteria centre on fasting LDL-C levels, and certain systems, like DLCN and Simon Broome, incorporate genetic testing alongside clinical signs and family history. While criteria and cholesterol thresholds differ, all systems demonstrate similar predictive values [13]. For this study, we chose the two most commonly used diagnostic frameworks which may be easily adopted in our setting. A mobile app from the Familial Hypercholesterolemia Foundation (FH Foundation) is recommended for patient use at home. FH typically progresses asymptotically, except in rare homozygous cases where characteristic lesions such as xanthelasma, xanthoma, and arcus cornealis often appear in childhood. These markers are only present in 15–30% of heterozygous cases (HeFH), though the frequency rises with age in the untreated cases [14].

The role of general practitioners is crucial for identifying cases and ensuring effective care for patients and families [15]. Responses to our survey indicate that this approach could be beneficial for the management of patients in our region. Screening children aged 9–11 greatly aids in detection [16], but pediatricians seldom utilize this method; surveys suggest only one-third conduct these screenings [17]. Pediatric interest was notably lower in our survey, and optimal lipid screening timing was not widely recognized. Early lipid screening at age 2 is recommended for children with a family history of cardiovascular disease.

If there is a history of early cardiovascular disease in close relatives (parents, siblings, grandparents or siblings of parents) before the age of 55 in men or 65 in women, or if one of the parents has high cholesterol (TC > 240 mg/dl or 6.2 mmol/l) or a risk factor for cardiovascular disease (e.g. obesity) is present in the child, early screening is recommended [3].

Respondents supported early screening in cases with co-morbid conditions but were less likely to prioritize screening based on positive family history.

Beyond diagnosis, precise risk assessment is essential for choosing the optimal treatment. FH significantly raises the risk of atherosclerotic cardiovascular complications, particularly with older age, male gender, low HDL-C, hypertension, diabetes, smoking, high triglycerides, and increased BMI [18]. Knowledge of these risk factors was evident in the survey responses. The 2016 IAS (International Atherosclerosis Society) guidelines classify severe and non-severe FH based on LDL-C levels and other risk factors, such as age over 40, male sex, smoking,

elevated Lp(a) (>50 mg/dl or 75 nmol/L), BMI >30 kg/m², diabetes, chronic kidney disease, and early cardiovascular disease in first-degree relatives. Severe FH is indicated by LDL-C >400 mg/dl (10.3 mmol/L), LDL-C >310 mg/dl (8.0 mmol/L) plus one risk factor, or LDL-C >190 mg/dl (4.9 mmol/L) with two risk factors [19]. Clinical or subclinical atherosclerotic cardiovascular manifestations also justify classifying cases as severe.

Clarifying Genetic Background - Possibilities, Importance, and Limitations

For affected families, genetic testing and counselling offer significant potential to enhance care, with more than half of surveyed individuals indicating interest in utilizing these resources. Genetic testing is now available for home use, providing valuable insights into disease aetiology, hereditary patterns, and individualized risk assessment. While mutation analysis is not required for diagnosis, it can greatly inform family screening, preventive measures, and, in some cases, facilitate the selection of effective therapeutic options. Studies have consistently demonstrated that individuals with an identified mutation experience a significantly elevated cardiovascular risk at any LDL-C level compared to those with equivalent LDL-C levels but without identifiable mutations. [3, 20] Based on respondent feedback, raising awareness of these genetic factors is essential to optimizing care and patient outcomes. Depending on the mutation type, cardiovascular disease risk may increase up to 20-fold, reflecting the lifetime atherogenic effect of elevated LDL-C levels. [21]

The rapid advancement of molecular testing technologies has underscored the complex genetic background of this disease. Although mutation analysis has become more accessible and feasible through next-generation sequencing (NGS) and multi-gene panels, assessing the pathogenicity of identified genetic variants remains challenging; however, recent guidelines have provided direction for this process. [22] Familial hypercholesterolemia (FH) exhibits genetic heterogeneity, with phenotypes influenced by various mutations across different loci (locus heterogeneity) or by distinct mutations within the same gene (allelic heterogeneity). Classic FH cases are largely attributed to pathogenic variants in the LDL receptor gene (*LDLR*, 19p13.2), accounting for 85–90% of con-

firmed cases, primarily in a heterozygous (HeFH) form, though rarely as homozygous (HoFH), with notable differences in frequency, severity, clinical presentation, and prognosis. Currently, nearly 2,500 pathogenic variants of the LDLR gene have been identified, including approximately 1,500 confirmed pathogenic and 1,000 likely pathogenic variants. Certain mutations are prevalent in specific populations due to founder effects. Functionally, **LDLR** variants are categorized into five classes based on receptor synthesis (1), transport (2), ligand binding (3), internalization (4), and recycling abnormalities (5). [23]

Pathogenic variants in **APOB** (Apolipoprotein B, 2p24.1) account for 5-15% of cases and affect LDL-LDL receptor binding, predominantly due to mutations in exon 26 and 29 encoding the corresponding protein domains (e.g., R3500Q, R3531C, R3500W). [24, 25] **PCSK9** gain-of-function (GOF) mutations comprise approximately 1% of cases. [24, 26] The **LDLR**, **APOB**, and **PCSK9** genes are codominant, with autosomal dominant inheritance patterns contributing to familial hypercholesterolemia. HeFH typically results from a pathogenic variant in one gene, while HoFH can arise from two identical pathogenic variants in a homozygous genotype, compound heterozygosity (cHeFH), or double heterozygosity, each presenting with a severe phenotype. A rare p.Leu167del mutation in the **APOE** gene (Apolipoprotein E, 19q13.32) also causes an FH phenotype with autosomal dominant inheritance. [24, 27] In rare instances, an autosomal recessive form of FH is caused by a homozygous mutation in the **LDLRAP1** gene (LDL Receptor Adapter Protein 1, 1p36.11), typically resulting in a milder HoFH presentation. [23, 24]

In monogenic FH forms, inheritance risk remains high, with a 50% transmission risk for autosomal dominant HeFH in offspring, regardless of sex. In cases where one parent lacks the mutation, children may inherit the mutation in a heterozygous form, manifesting the dominant phenotype.

The concept of oligogenic familial hypercholesterolemia has recently emerged to describe cases where a mutation causing familial hypercholesterolemia (FH) occurs alongside a heterozygous mutation in genes such as **LDLRAP1**, **APOE**, **ABCG5**, or **ABCG8** (ABCG5/8 - ATP-binding cassette subfamily G members 5/8). [28] Next-generation sequencing (NGS), which enables the simultaneous analysis of multiple genes, can clarify the complex genetic background that exacerbates the FH phenotype. Rare oligogenic forms are known to

occur when mutations are present in three genes, such as **LDLRAP1**, **CYP7A1** (Cytochrome P450 Family 7 Subfamily A Member 1), and **LRP6** (LDL receptor-related protein 6), as identified in a French family, or **PCSK9**, **ABCG5**, and **CD36**, as described in a Japanese family. [29, 30] Conversely, certain genetic variants, including specific **APOB**, **PCSK9**, and **ANGPTL3** mutations, may exert a mitigating effect on disease severity. [23] Elevated circulating Lp(a) levels due to genetic mutations may produce a phenotype resembling FH and could influence treatment strategies, warranting investigation in clinical diagnoses. [31]

In a notable subset of patients, mutations linked to FH are not identified, even with NGS, despite clear clinical evidence. [32] In such cases, likely unknown mutations or a polygenic determination may be the cause of disease. Family tree analysis, alongside an assessment of predisposing polymorphisms underlying polygenic forms and calculation of the polygenic risk score (PRS), which varies significantly across populations, can provide a more accurate risk assessment. Although the risk is generally lower than in monogenic forms, polygenic contributions can still intensify the pathogenesis of heterozygous FH (HeFH) cases. [33] FH phenotypes are typically associated with pathogenic mutations that cause high cholesterol levels and xanthomas, and distinguishing these from rare autosomal recessive disorders—caused by mutations in genes such as **ABCG5**, **ABCG8**, **CYP7A1**, and **LIPA** (lysosomal acid lipase)—is essential for selecting appropriate treatments. [23]

New Therapeutic and Preventive Strategies Based on Genetic Insights

Recent advances in genetic research have expanded therapeutic options beyond traditional dietary management and lipid-lowering agents, such as statins, ezetimibe, and bempedoic acid. Emerging treatments now address specific genetic etiologies, with gene therapy and gene editing promising further innovation. [34, 35] The discovery of **PCSK9** mutations has led to the development of PCSK9 inhibitors, including monoclonal antibodies (e.g., Alirocumab, Evolocumab) and RNA interference therapies such as Inclisiran (siRNA). For patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH), novel therapies are available that bypass low residual LDL receptor activity, including microsomal triglyceride

transfer protein (MTTP) inhibitors (e.g., Lomitapide) and the anti-ANGPTL3 monoclonal antibody Evinacumab. However, the use of apoB-100 antisense oligonucleotide Mipomersen is limited due to hepatotoxicity concerns. In severe cases where pharmacological treatment is ineffective or unsuitable, lipoprotein apheresis may be necessary.

Cascade screening following an initial familial hypercholesterolemia (FH) diagnosis has proven effective for early identification and management of affected relatives. [36] Family history analyses in our questionnaire revealed that cascade screening was accurately performed in nearly two-thirds of cases, with risk calculations for first-degree relatives based on patient genotype demonstrating similar accuracy. While prenatal diagnosis and termination are generally unwarranted, these measures may be considered in cases of suspected HoFH, especially when the parental mutation is known.

Conclusion

To improve the identification and management of FH cases, establishing a national registry and implementing targeted health programs are essential. Additionally, ongoing education for healthcare providers treating hypercholesterolemia is critical to support foundational knowledge with updated diagnostic criteria and evolving therapeutic options. These combined efforts, alongside advances in genetic mutation analysis, will enhance care for this genetically diverse condition.

References

- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Aversa M, Boren J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjaerg-Hansen A; 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*. 2013;34:3478–3490
- Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, Baum SJ, Bourbon M, Carrie A, Cuchel M, de Ferranti SD, Defesche JC, Freiburger T, Hershberger RE, Hovingh GK, Karayan L, Kastelein JJP, Kindt I, Lane SR, Leigh SE, Linton MF, Mata P, Neal WA, Nordestgaard BG, Santos RD, Harada-Shiba M, Sijbrands EJ, Stitzel NO, Yamashita S, Wilemon KA, Ledbetter DH, Rader DJ. Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:662–680
- McGowan MP, Dehkordi SHH, Moriarty PM, Duell PB. Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e013225
- Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, Hopkins PN. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol*. 1993;72:171–176.
- Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 1991;303:893–896.
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020;75:2553–2566
- Akiyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, Chu A, Tu JV. Estimating the Prevalence of Heterozygous Familial Hypercholesterolaemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ Open* 2017;7:e016461
- Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, Sharabiani MTA, Jones RS, Watts GF, Genest J, Ray KK, Vallejo-Vaz AJ. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2020;141:1742–1759
- Laufs U, Dent R, Kostenuik PJ, Toth PP, Catapano AL, Chapman MJ. Why Is Hypercholesterolaemia so Prevalent? A View from Evolutionary Medicine. *Eur. Heart J*. 2019;40:2825–2830
- Patil S, Kharge J, Bagi V, Ramalingam R. Tendon xanthomas as indicators of atherosclerotic burden on coronary arteries. *Indian Heart J*. 2013;65:491–492
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG, Daniels SR, Gidding SS, de Ferranti SD, Ito MK, McGowan MP, Moriarty PM, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2011;5:S1–S8
- Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, Defesche J, Ito MK, Knowles JW, McCrindle B, Raal F, Rader D, Santos RD, Lopes-Virella M, Watts GF, Wierzbicki AS; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Young Committee of Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;132:2167–2192
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008–2010 and 2010–2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818
- Mata N, Alonso R, Badimon L, Padro T, Fuentes F, Muniz O, Perez-Jimenez F, Lopez-Miranda J, Diaz JL, Vidal JL,

- Barba A, Piedecausa M, Sanchez JF, Irigoyen L, Guallar E, Ordovas JM, Mata P. Clinical characteristics and evaluation of LDL-cholesterol treatment of the Spanish Familial Hypercholesterolemia Longitudinal Cohort Study (SAFEHEART). *Lipids Health Dis.* 2011;10:94
15. Casula M, Catapano AL, Rossi Bernardi L, Visconti M, Aronica A. Detection of familial hypercholesterolemia in patients from a general practice database. *Atheroscler Suppl.* 2017;29:25–30
16. Mihalopoulos NL, Stipelman C, Hemond J, Brown LL, Young PC. Universal lipid screening in 9- to 11-year-olds before and after 2011 guidelines. *Academic Pediatrics.* 2018;18:196–199
17. Gooding HC, Rodday AM, Wong JB, Gillman MW, Lloyd-Jones DM, Leslie LK, de Ferranti SD. Application of pediatric and adult guidelines for treatment of lipid levels among US adolescents transitioning to young adulthood. *JAMA Pediatrics.* 2015;169:569–574
18. Perez de Isla L, Alonso R, Mata N, Fernandez-Perez C, Muniz O, Diaz-Diaz JL, Saltijeral A, Fuentes-Jimenez F, de Andres R, Zambon D, Piedecausa M, Cepeda JM, Mauri M, Galiana J, Brea A, Sanchez Munoz-Torrero JF, Padro T, Argueso R, Miramontes-Gonzalez JP, Badimon L, Santos RD, Watts GF, Mata P. Predicting cardiovascular events in familial hypercholesterolemia: the SAFEHEART registry (Spanish Familial Hypercholesterolemia Cohort Study). *Circulation.* 2017;135:2133–2144
19. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA, Cuchel MA, Barter PJ, Watts GF, Baum SJ, Catapano AL, Chapman MJ, Defesche JC, Folco E, Freiburger T, Genest J, Hovingh GK, Harada-Shiba M, Humphries SE, Jackson AS, Mata P, Moriarty PM, Raal FJ, Al-Rasadi K, Ray KK, Reiner Z, Sijbrands EJ, Yamashita S. Defining severe familial hypercholesterolaemia and the implications for clinical management: a consensus statement from the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:850–861
20. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, van Leeuwen EM, Natarajan P, Emdin CA, Bick AG, Morrison AC, Brody JA, Gupta N, Nomura A, Kessler T, Duga S, Bis JC, van Duijn CM, Cupples LA, Psaty B, Rader DJ, Danesh J, Schunkert H, McPherson R, Farrall M, Watkins H, Lander E, Wilson JG, Correa A, Boerwinkle E, Merlini PA, Ardisino D, Saleheen D, Gabriel S, Kathiresan S. Diagnostic yield and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2578–2589
21. Humphries SE, Whittall RA, Hubbart CS, Maplebeck S, Cooper JA, Soutar AK, Naoumova R, Thompson GR, Seed M, Durrington PN, Miller JP, Betteridge DJ, Neil HA. Genetic causes of familial hypercholesterolaemia in patients in the UK: relation to plasma lipid levels and coronary heart disease risk. *J Med Genet.* 2006;43:943–949
22. Chora JR, Iacocca MA, Tichý L, Wand H, Kurtz CL, Zimmermann H, Leon A, Williams M, Humphries SE, Hooper AJ. The Clinical Genome Resource (ClinGen) Familial Hypercholesterolemia Variant Curation Expert Panel Consensus Guidelines for LDLR Variant Classification. *Genet Med.* 2022;24:293–306
23. Di Taranto MD, Fortunato G. Genetic Heterogeneity of Familial Hypercholesterolemia: Repercussions for Molecular Diagnosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24:3224
24. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US) – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
25. Alves, A.C, Benito-Vicente, A.; Medeiros, A.M.; Reeves, K.; Martin, C.; Bourbon, M. Further Evidence of Novel APOB Mutations as a Cause of Familial Hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2018;277:448–456
26. Dron JS, Hegele RA. Complexity of Mechanisms among Human Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Variants. *Curr Opin Lipidol* 2017;28:161–169
27. Abou Khalil Y, Marmontel O, Ferrières J, Paillard F, Yelnik C, Carreau V, Charrière S, Bruckert E, Gallo A, Giral P. APOE Molecular Spectrum in a French Cohort with Primary Dyslipidemia. *Int J Mol Sci* 2022;23:5792
28. Tada H, Kawashiri MA, Nomura A, Teramoto R, Hosomichi K, Nohara A, Inazu A, Mabuchi H, Tajima A, Yamagishi M. Oligogenic Familial Hypercholesterolemia, LDL Cholesterol, and Coronary Artery Disease. *J. Clin. Lipidol.* 2018;12:1436–1444
29. Ghaleb Y, Elbitar S, Philippi A, El Khoury P, Azar Y, Andrianirina M, Loste A, Abou-Khalil Y, Nicolas G, Le Borgne M. Whole Exome/Genome Sequencing Joint Analysis of a Family with Oligogenic Familial Hypercholesterolemia. *Metabolites* 2022;12:262
30. Nishikawa R, Furuhashi M, Hori M, Ogura M, Harada-Shiba M, Okada T, Koseki M, Kujiraoka T, Hattori H, Ito R. A Resuscitated Case of Acute Myocardial Infarction with Both Familial Hypercholesterolemia Phenotype Caused by Possibly Oligogenic Variants of the PCSK9 and ABCG5 Genes and Type I CD36 Deficiency. *J. Atheroscler. Thromb.* 2022;29:551–557
31. Koutsogianni AD, Adamidis PS, Barkas F, Liberopoulos E, Su TC, Yamashita S, Liamis G, Rizo M. Familial Hypercholesterolemia and Lipoprotein(a): A Gordian Knot in Cardiovascular Prevention. *Metabolites* 2022;12(11):1065
32. Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV, Bruckert E, Defesche J, Lin KK, Livingston M, Mata P, Parhofer KG, Raal FJ, Santos RD, Sijbrands EJ, Simpson WG, Sullivan DR, Susekov AV, Tomlinson B, Wiegman A, Yamashita S, Kastelein JJ; International Familial Hypercholesterolemia Foundation. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:849–854
33. Vanhoye X, Bardel C, Rimbart A, Moulin P, Rollat-Farnier PA, Muntaner M, Marmontel O, Dumont S, Charrière S, Cornélis F. A New 165-SNP Low-Density Lipoprotein Cholesterol Polygenic Risk Score Based on next Generation Sequencing Outperforms Previously Published Scores in Routine Diagnostics of Familial Hypercholesterolemia. *Transl Res* 2022; 1931-5244(22)00281-X
34. Bosch SE, Corpeleijn WE, Hutten BA, Wiegman A. How Genetic Variants in Children with Familial Hypercholesterolemia Not Only Guide Detection, but Also Treatment. *Genes (Basel)* 2023;14(3):669
35. Li ZF, Wu NQ. The Progression of Treatment for Refractory Hypercholesterolemia: Focus on the Prospect of Gene Therapy. *Front Genet* 2022;13:911429
36. Leren TP, Bogsrud MP. Cascade screening for familial hypercholesterolemia should be organized at a national level. *Curr Opin Lipidol* 2022;33(4):231-236

Familiáris hypercholesterinaemia szűrés, diagnosztika, kezelés és megelőzés – aktuális ismeretek és új lehetőségek a hazai betegellátásban

Csép Katalin, Demeter Orsolya

Marosvásárhelyi Emil Palade Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány- és Technológiai Egyetem

Összefoglaló • Bevezetés: A familiáris hypercholesterinaemia az egyik leggyakoribb monogén betegség, az esetek nagyrésze azonban nem diagnosztizált és így rendkívüli mértékben alulkezelt, noha az időben történő felismerése és megfelelő ellátása akár életmenthető lehet. Célkitűzés: Tekintettel az új diagnosztikai és terápiás lehetőségekre, a hypercholesterinaemiás betegeket ellátó orvosok figyelmének ráirányítása a familiáris formára és a szerzett tapasztalatok megosztása javíthatja az érintettek ellátását. Anyag és módszer: Hypercholesterinaemiát kezelő hazai orvosokat szólítottunk meg 8 tételes kérdőív alkalmazásával, amelyben a diagnózissal és a prognózis megítélésével, a genetikai vizsgálatokkal és tanácsadással kapcsolatos kérdéseket tettünk fel familiáris hypercholesterinaemia által érintett betegek illetve családok esetében. Eredmények: Felmérésünkre a megkérdezettek 1/5-e válaszolt, elsősorban fiatalabb családorvosok, kardiológusok és diabetológusok, akik hypercholesterinaemiás eseteik hozzávetőleg 5%-ánál gyanították a familiáris formát. A MEDPED és Simon Broome diagnosztikai kritérium rendszerek helyes alkalmazása, a jellegzetes xanthoma és arcus cornealis fényképek alapján történő felismerése a megkérdezettek kevesebb, mint felére, míg a megfelelő kockázatbecslés az érintetteknek az LDL-C szint és a klasszikus kockázati tényezők szerint közel 2/3-ukra volt jellemző. Kevésbé felismert a korai és általános gyermekkori szűrés, valamint a gyanított esetekben a mutáció analízis és a genetikai tanácsadás jelentősége, azonban az érintett családokban a kaszkád rendszerű szűrés és elsőfokú rokonoknál a kockázat kiszámítása jobb eredményeket adott. Következtetés: A hazai familiáris hypercholesterinaemia esetek felismerése céljából szükséges a hypercholesterinaemiás eseteket ellátó orvosok folyamatos képzése, az oktatásban megszerzett alapismereteik kiegészítése a gyorsan fejlődő genetikai eredményeken alapuló újabb diagnosztikai, profilaktikus és terápiás lehetőségek bemutatásával ezen kifejezett heterogenitással jellemzett betegség optimális ellátásáért.

Kulcsszavak • familiáris hypercholesterinaemia, kardiovaszkuláris betegség, mutáció analízis, LDL receptor, családi szűrés

DOI: 10.2478/orvtudert-2023-0002

Orvostudományi Értesítő 2023, 96(1): 13–25

Bevezetés

A familiáris hypercholesterinaemia az egyik leggyakoribb monogén betegség (1:300), azonban az esetek 80%-ában nem diagnosztizált és rendkívüli mértékben alulkezelt, főként fiatalabb korban és gyermekeknél, noha időben történő felismerése és megfelelő ellátása a természetes kórfolyást jelentősen javíthatja [1]. Emelkedett LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) szint jellemzi, amely az egész élet során fennáll, és a felgyorsult atherosclerosis következtében korai, súlyos, az életet veszélyeztető

kardiovaszkuláris eseményekhez vezethet (beavatkozás hiányában 50-60 éves korra a kockázat 30-50%) [2, 3]. Különösen fontos a familiáris hypercholesterinaemia gyanújának felvetése tartósan emelkedett LDL-C szint (gyermekeknél >160 mg/dl / 4,1 mmol/l illetve felnőtteknél >190 mg/dl / 4,9 mmol/l) esetében főként pozitív családi anamnézis jelenlétében, valamint a korai kardiovaszkuláris betegséggel jelentkező betegeknél. Az első eset diagnosztizálása a családi szűrés útján korai diagnózist és hatékony beavatkozást tesz lehetővé az érintett rokonoknál is [2]. A betegség komplex genetikai hátterének ismer-

rete, a mutáció analízis és a genetikai tanácsadás igénybevétele a prognózis pontosabb megítélését, a hatékonyabb profilaxist és a modern, gyakran a genetikai ismereteken alapuló új terápiás beavatkozások helyes megválasztását szolgálja.

Célkitűzés

Tekintettel a betegség jelentősen aluldiagnosztizált voltára valamint az új diagnosztikai és terápiás lehetőségekre, a hypercholesterinaemiás betegeket ellátó hazai orvosok figyelmének ráirányítása a familiális formára, az új ismeretek és tapasztalatok bemutatása jelentősen hozzájárulhat az optimális ellátáshoz, életet menthet.

Anyag és módszer

Hypercholesterinaemiát kezelő hazai orvosokat szólítottunk meg 8 tételes kérdőív alkalmazásával, amelyben a diagnózissal és a prognózis megítélésével, a genetikai vizsgálatokkal és tanácsadással kapcsolatos kérdéseket tettünk fel familiális hypercholesterinaemia kapcsán. A kérdőívet az 1. és 2. táblázatban összefoglalt MEDPED és Simon Broome diagnosztikai kritérium rendszerek alapján diagnosztizálható esetek bemutatása formájában szerkesztettük meg. Míg a MEDPED rendszer az életkor és a családi anamnézis szerint változó teljes koleszterin szint alapján [4], a Simon Broome diagnosztikai kritériumok a teljes illetve LDL-koleszterin szint és a klinikai elváltozások, mutáció analízis, valamint a családi anamnézis [5] figyelembevételével javasolja a betegség diagnózisát. Fényképek felhasználásával a betegség jellegzetes elváltozásainak (xanthoma, arcus cornealis) felismerését, helyes

értelmezését és megnevezését vizsgáltuk. Orvosi családfa ábrázolása útján a kockázatbecsléssel és a kaszkád rendszerű szűréssel kapcsolatos ismereteket mértük fel.

Eredmények

Hypercholesterinaemiás beteget ellátó orvosokhoz intézett felhívásunkra a megkérdezettek 20.9 %-a válaszolt, elsősorban családorvosok, azonban közel hasonló arányban kardiológusok és diabetológusok is, akiknek mintegy 2/3-a az elmúlt két évtizedben végzett. A válaszadók becslése szerint, az ellátott eseteik mintegy 5%-ában gyanakodtak a familiális forma jelenlétére. A familiális hypercholesterinaemia által érintett betegek és családok bemutatásával kapcsolatos szituációkban adott helyes válaszok százalékos arányát a 3. táblázat adatai mutatják be.

Megbeszélés

A familiális hypercholesterinaemia az egyik leggyakoribb monogén betegség, általános gyakoriságát korábban 1:500-ra, ma már azonban körülbelül 1:300-ra becsülik világszerte, olykor jelentős különbségekkel az egyes populációk esetében [6]. Az országok döntő hányadában azonban a jellemző gyakoriság nem ismert, így hazánkban sem, amin nemzeti regiszter létrehozása, megfelelő szűrési programok bevezetése változtathatna. A súlyos hypercholesterinaemiás személyek és korai kardiovaszkuláris manifesztációval jelentkező betegek esetében gyakorisága hozzávetőleg 1:15 [7, 8]. A meglepően magas domináns patogén variáns gyakorisága a takarékos jelleggel magyarázható, amely szelekciós előnyt biztosított

1. táblázat. A familiális hypercholesterinaemia (FH) diagnózisa a MEDPED diagnosztikai kritérium rendszer alapján [4]

Életkor	FH elsőfokú rokonnál	FH másodfokú rokonnál	FH harmadfokú rokonnál	Az általános populációban
<20	220 mg/dl (5,7 mmol/l)	230 mg/dl (5,9 mmol/l)	240 mg/dl (6,2 mmol/l)	270 mg/dl (7,0 mmol/l)
20–29	240 mg/dl (6,2 mmol/l)	250 mg/dl (6,5 mmol/l)	260 mg/dl (6,7 mmol/l)	290 mg/dl (7,5 mmol/l)
30–39	270 mg/dl (7,0 mmol/l)	280 mg/dl (7,2 mmol/l)	290 mg/dl (7,5 mmol/l)	340 mg/dl (8,8 mmol/l)
≥40	290 mg/dl (7,5 mmol/l)	300 mg/dl (7,8 mmol/l)	310 mg/dl (8,0 mmol/l)	360 mg/dl (9,3 mmol/l)

2. táblázat. A familiáris hypercholesterinaemia diagnózisa a Simon Broome diagnosztikai kritérium rendszer segítségével [5]

Diagnosztikai kritérium*	Diagnózis
Felnőtteknél: TC >7,5 mmol/l (290,0 mg/dl), vagy LDL-C >4,9 mmol/l (189,5 mg/dl), illetve Gyerekeknél: TC >6,7 mmol/l (259,1 mg/dl), vagy LDL-C >4 mmol/l (154,7 mg/dl), ÉS	Egyértelmű
Xanthoma, a betegnél vagy első- illetve másodfokú rokonánál, VAGY	
LDL-R, ApoB illetve PCSK9 patogén mutáció kimutatása	
Felnőtteknél: TC >7,5 mmol/l (290,0 mg/dl), vagy LDL-C >4,9 mmol/l (189,5 mg/dl), illetve Gyermekeknél: TC >6,7 mmol/l (259,1 mg/dl), vagy LDL-C >4 mmol/l (154,7 mg/dl), ÉS	
Családi kórelőzmény: Szívizominfarktus <50 éves kor előtt másodfokú, vagy <60 éves kor előtt elsőfokú rokonnál, VAGY	Lehetséges
Családi kórelőzmény: TC >7,5 mmol/l (290,0 mg/dl), első- vagy másodfokú rokonnál	

*TC - total cholesterol, LDL-C - low density lipoprotein cholesterol

az evolúció során, miközben a negatív szelekció nem érvényesült a gyermekvállalást követően megjelenő kardiovaszkuláris szövődmények esetében [9].

Diagnosztika és kockázatbecslés a klinikai gyakorlatban

Felmérések alapján a betegség öröklött jellegének és komplex genetikai hátterének ismerete, valamint az ennek megfelelő ellátás korlátozott, ami a betegek életkilátásait és életminőségét jelentősen rontja. Ezt tükrözik a CASCADE (Cascade Screening for Awareness and Detection) FH regiszter adatai, amelyek szerint a diagnózist átlag 50 éves korban állítják fel, amikor már a betegeknek több mint 1/3-a átesett valamely atheroscleroticus kardiovaszkuláris eseményen [3], és ezt igazolják a saját

tapasztalatok is. Ezen jelentősen javíthatna az ismeretterjesztés az orvosok és a betegek körében, valamint megfelelő nemzeti egészségügyi program bevezetése.

A diagnózis felállítása a személyes, illetve a családi anamnézisen, az objektív leleteken, valamint az LDL-C szint meghatározásán alapul [2]. Kórjelző a xanthomák megléte, amelyek szövettanilag az atheroscleroticus plakkokhoz hasonlóak, és a kardiovaszkuláris manifesztációkkal korrelálnak, ám gyakran hiányoznak [10]. Olykor az elváltozás nem látható, de tapintható, ami az ellátó orvos részéről kellő ismeretet, felkészültséget és hozzáállást igényel. A FH diagnózist segítő főbb eszközök a MEDPED (US Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) [4], Simon Broome (UK FH Register Criteria) [5], DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [3], a NLA (National Lipid Association) [11], AHA (American Heart Association) [12] ajánlásai alapján felállított diagnosztikai kritériumrendszerek, amelyeknek alkalmazása azonban nem terjedt el széles körben. A diagnózis felállításának alapja az éhomi LDL-C szint, amely minden diagnosztikai kritériumrendszer részét képezi, míg a klinikai megnyilvánulásokon és családi anamnézis adatain kívül a DLCN és a Simon Broome kritériumrendszerek a genetikai vizsgálat eredményeit is magukban foglalják. Noha mind a kritériumok, mind a koleszterinszint küszöbértékei eltérnek, az egyes rendszerek prediktív értéke hasonlóknak bizonyult [13]. Vizsgálatunkhoz a két leggyakrabban használt és a hazai körülmények között legkönnyebben alkalmazható rendszert választottuk. A FH Alapítvány (Familial Hypercholesterolemia Foundation) által kifejlesztett mobil alkalmazás használata a hazai betegeknek is javasolható. A betegség általában tünetmentesen evolúál, a ritka súlyos homozigóta formától eltekintve, amelyben a pathognomicus elváltozások, mint a xanthelasma, xanthoma, arcus cornealis általában gyermekkorban jelentkeznek. Ezek a jellegzetes, azonban a felmérés alapján nem mindig felismert elváltozások a gyakoribb HeFH heterozigóta esetek mindössze 15-30%-ánál vannak jelen, bár gyakoriságuk kezeletlen esetekben az életkorral emelkedik [14].

A családorvosok szerepe különösen fontos mind az esetek felismerése, mind az érintett betegek, illetve családok hatékony ellátása szempontjából, [15] és a beérkezett válaszok alapján ígéretes megközelítés a hazai betegek szempontjából is. A gyermekkorban általános szűrés 9-11 éves kor között az esetek felismerését nagyban segítheti, [16] azonban a gyermekgyógyászok által ritkán, egyes felmérések szerint mindössze 1/3-uk által alkalmazott

3. táblázat. A familiális hypercholesterinaemiát példázó esetekkel kapcsolatban beérkezett válaszok eredményei

Kérdéskör	Az aktuális javaslatok alapján helyesnek tekintett válaszok (%)
Diagnózis a javasolt diagnosztikai kritérium rendszerek szerint (a kor, nem, LDL-C szint, mutáció analízis, kardiovaszkuláris betegségek, családi anamnézis adatainak értelmezése alapján)	41,67
Pathognomicus elváltozások (xanthoma, arcus cornealis) értelmezése és megnevezése fényképek alapján	24,63
Kockázatbecslés súlyos kategóriába való besorolással az LDL-C szint és társult kockázati tényezők (nem, kor, testtömeg index, dohányzás, stb.) alapján	70,84
Gyermekekori lipidszűrés optimális időpontjának megválasztása	58,34
Korai szűrés javallata a családi anamnézis (LDL-C szint illetve korai kardiovaszkuláris betegség az elsőfokú illetve másodfokú rokonoknál) szerint	29,17
A genetikai tesztelés és tanácsadás igénybevételének mértéke	59,72
Kimutatott mutáció jelentőségének értelmezése a kockázatbecslésben az LDL-C szinttől függetlenül	41,67
Családfa analízis – kockázatbecslés a rokonoknál a beteg genotípusának ismeretében és kaszkád rendszerű szűrés a családban	67,71

[17]. A gyermekgyógyászok körében felmérésünk iránt alacsonyabb érdeklődést tapasztaltunk, és a válaszadók esetében az általános lipidszűrés optimális időpontja nem bizonyult köztudottnak. A 2 éves korban alkalmazott lipidszűrés olyan esetekben javasolt, amelyekben a betegség fokozott mértékben gyanítható a családi kórelőzmények alapján. Amennyiben korán, férfiaknál 55, illetve nőknél 65 éves kor előtt jelentkező kardiovaszkuláris megbetegedés ismeretes a közeli rokonoknál (szülőknél, testvéreknél, nagyszülőknél, illetve a szülők testvéreinél), a szülők valamelyikének magas a koleszterinszintje (TC >240 mg/dl vagy 6,2 mmol/l), vagy az adott gyermeknél kardiovaszkuláris rizikótényező (pl. elhízás) áll fenn, a korai szűrés indokolt [3]. A megkérdezettek társbetegség esetében indokoltnak tartották a korai lipidszűrést, ám a pozitív családi anamnézis esetében kevésbé tulajdonítottak ennek kiemelt jelentőséget.

A diagnózis felállításán túl fontos a betegeknek a minél pontosabb kockázatbecslés az optimális kezelés megválasztása céljából. A familiális hypercholesterinaemiás eseteknél az atheroscleroticus kardiovaszkuláris szövődmények szempontjából fokozott kockázatot jelent az idősebb kor, a férfi nem, az alacsonyabb HDL-C, a magas vérnyomás, cukorbetegség, dohányzás, magas trigliceridszint és testtömegindex [18]. A klasszikus rizikótényezők ismerete kitűnik a kapott helyes válaszok arányából. Az IAS (International Atherosclerosis Society) 2016-os ajánlása szerint a súlyos, illetve a nem súlyos kategóriába való besorolás kritériumai az LDL-C szinten és az ismert kockázati tényezők jelenlétén alapul – ez utóbiak közé sorolható a 40 év feletti életkor, hímnem, dohányzás,

emelkedett Lp(a) (>50 mg/dl vagy 75 nmol/L), BMI >30 kg/m², cukorbetegség, krónikus vesebetegség és korai kardiovaszkuláris betegség az elsőfokú rokonoknál. Így súlyos formáról van szó, amennyiben az LDL-C >400 mg/dl (10,3 mmol/l), vagy az LDL-C >310 mg/dl (8,0 mmol/l) és egy fokozott kockázati tényező van jelen, vagy az LDL-C >190 mg/dl (4,9 mmol/l) és két fokozott kockázati tényező áll fenn [19]. Mindemellett a klinikai vagy szubklinikai atheroscleroticus kardiovaszkuláris manifesztációkat prezentáló betegek természetesen a súlyos kategóriába sorolhatók.

A genetikai háttér tisztázásának lehetőségei, jelentősége és korlátai

Az érintett családok esetében a genetikai vizsgálat és genetikai tanácsadás az ellátást jelentősen javíthatja, a válaszadók több mint fele venné igénybe. A genetikai vizsgálat immár a hazai betegek esetében is megoldható. A mutáció analízis a diagnózis felállításához nem szükséges, de elvégzése az etiológia és öröklődésment tisztázása, az egyéni és családi rizikó pontos megítélése szempontjából fontos adatokkal szolgálhat, a családi szűrést, profilaxist, és egyes esetekben a hatékony modern terápiás lehetőségek megválasztását segítheti. Eset-kontroll és prospektív vizsgálatok egyaránt bizonyítják, hogy bármilyen LDL-C szint mellett a kardiovaszkuláris rizikó jelentősen magasabb azonosított mutáció esetében, [3, 20] mint ugyanazon LDL-szinttel rendelkező személyeknél azonosítható mutáció hiányában. A beérkezett vála-

szok alapján mindezeknek a tudatosítása különös figyelmet érdemel a hatékonyabb ellátás biztosítása végett. A mutáció függvényében a kardiovaszkuláris betegség kockázata akár 20-szorosára emelkedhet, ami vélhetően az egész élet során fennálló magas LDL-C atherogen hatását tükrözi [21].

A molekuláris vizsgálatok elterjedése az elmúlt években a betegség genetikai hátterének komplexitására mutatott rá. Bár a mutáció analízis egyre elérhetőbb és megoldhatóbb akár több gén egyidejű vizsgálatával NGS (next generation sequencing, új-generációs szekvenálási eljárás) alkalmazásával, az azonosított genetikai variánsok patogenitásának eldöntése nehéz, amit újabban irányelvek segítenek [22]. A betegségre genetikai heterogenitás jellemző, azaz a familiáris hypercholesterinaemia fenotípust több eltérő mutáció okozhatja, lokusz heterogenitás formájában különböző gének, illetve allél heterogenitás esetében adott génben található eltérő mutációk következtében. A klasszikus familiáris hypercholesterinaemia esetek az *LDLR* (LDL Receptor, 19p13.2) patogén variánsai miatt jelennek meg, a genetikai vizsgálatokkal igazolt esetek 85-90%-ában, rendszerint heterozigóta (HeFH – heterozygous FH) és ritkán homozigóta (HoFH – homozygous FH) formában, jelentős különbségekkel a gyakoriságot, súlyosságot, klinikai megnyilvánulásokat és várható prognózist illetően. Jelenleg az *LDLR* gén közel 2500 patogén (1500 egyértelműen és 1000 valószínűleg patogén) variánsa ismert. [24] Az alapító hatás miatt bizonyos mutációk gyakorisága egyes populációkban magas. Funkcionális szempontból a klasszikus osztályozás szerint öt osztály különböztethető meg, a receptor szintézisének (1), transzportjának (2), ligandkötésének (3), internalizációjának (4), újrahasznosításának (5) zavara szerint [23]. Az *APOB* (Apolipoprotein B, 2p24.1) patogén variánsai az LDL és LDL-receptor kapcsolódását megzavarva fejtik ki hatásukat, rendszerint a megfelelő fehérje domént kódoló 26. és 29. exon mutációja miatt (pl. R3500Q, R3531C, R3500W), és az esetek 5-15%-áért felelősek [24, 25]. A *PCSK9* (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, 1p32.3) funkciónyeréses (GOF – gain of function) mutációi okozzák az esetek 1%-át [24, 26]. Az *LDLR*, *APOB* és *PCSK9* gének kodominánsnak tekinthetők, mutációik autoszomális domináns öröklődésű familiáris hypercholesterinaemiát okoznak. A HeFH bármelyik gén mutációja esetében kialakulhat egy patogén variáns jelenlétében heterozigóta genotípus mellett, míg a HoFH megjelenhet valódi homozigóta genotípus esetében egy gén két azonos patogén variánsá-

nak jelenlétében, illetve összetett heterozigóta formában (cHeFH – compound heterozygous FH) egy gén eltérő mutációi miatt, vagy kettős heterozigóta genotípus mellett két eltérő gén patogén variánsa esetében heterozigóta genotípus formájában, hasonlóan súlyos fenotípussal. Az *APOE* (Apolipoprotein E, 19q13.32) génben leírt ritka p.Leu167del mutáció autoszomális domináns öröklődésű familiáris hypercholesterinaemia fenotípust okoz [24, 27]. Ritkán az autoszomális recesszív öröklődésű formát az adapter fehérjét kódoló *LDLRAP1* (LDL Receptor Adapter Protein 1, 1p36.11) gén mutációja okozza homozigóta állapotban, enyhébb HoFH fenotípust okozva [23, 24]. Monogén formákban az átöröklési kockázat magas, autoszomális domináns formában a gyakori HeFH esetek gyermekeinél 50% a nemtől függetlenül, míg a többi esetben a gyermekek a mutációt heterozigóta genotípus formájában öröklik, amennyiben a másik szülőnél a mutáció nincsen jelen, és a domináns formákban betegek lesznek.

Az oligogénis familiáris hypercholesterinaemia fogalmát nemrég vezették be azon esetek megnevezésére, amelyekben valamely familiáris hypercholesterinaemiát okozó mutáció heterozigóta formában társul a *LDLRAP1*, *APOE*, *ABCG5* vagy *ABCG8* (*ABCG5/8* – ATP binding cassette subfamily G member 5/8) mutációjának jelenlétével [28]. A különböző gének egyidejű vizsgálata NGS alkalmazásának köszönhetően hozzásegíthet ilyen módon a fenotípust súlyosbító komplex genetikai háttér tisztázásához. Ismeretesek olyan ritka oligogénis formák három gén mutációjának jelenlétében, mint például a *LDLRAP1*, *CYP7A1* (Cytochrome P450 Family 7 Subfamily A Member 1), *LRP6* (LDL Receptor-related Protein 6) esetében, [29] amelyet egy francia családban azonosítottak, vagy a *PCSK9*, *ABCG5*, *CD36* esetében, amit Japánban írtak le [30]. Természetesen bizonyos genetikai variánsok enyhítő hatásúak is lehetnek, mint például egyes *APOB*, *PCSK9*, *ANGPTL3* (Angiopoietin-like 3) mutációk. [23] Az emelkedett keringő Lp(a) szint mutáció következtében familiáris hypercholesterinaemához hasonló fenotípust eredményezhet, ugyanakkor módosító tényezőnek is tekinthető, és a választott kezelési stratégiát befolyásolja, így a klinikai diagnózis keretében indokolt a vizsgálata [31].

A betegek jelentős hányadánál az egyértelmű klinikai diagnózis ellenére sem sikerül FH mutációt beazonosítani, még NGS alkalmazásával sem [32]. Ezekben az esetekben vélhetően ismeretlen mutációról vagy poligénis eredetről van szó, amikor a családfa analízis, a poligénis forma hátterében álló hajlamosító genetikai polimorfizmusok

vizsgálata és a nehezen általánosítható, jelentős populációs különbségekkel jellemezhető PRS (polygenic risk score) számolása változó számú gén esetében segítheti a kockázat helyes megítélését. Ilyenkor a kockázat rendszerint jelentősen elmarad a monogén formákra jellemző magas értékektől, viszont a HeFH formák kórlefolyását súlyosbíthatja [33]. A fenokópiák hátterében olyan patogén mutációk állnak, amelyek a familiális hypercholesterinaemiához hasonló fenotípust okoznak, rendszerint magas koleszterin szinttel és xanthoma megjelenésével. Autoszomális recesszív öröklődésű ritka betegségek az *ABCG5*, *ABCG8*, *CYP7A1*, *LIPA* (lysosomal acid lipase) gének mutációi miatt, amelyeknek differenciáldiagnózisa a megfelelő terápia megválasztása végett igen fontos [23].

Új terápiás és prevenciós lehetőségek a genetikai ismeretek birtokában

A diéta és ismert klasszikus vagy újabb lipidcsökkentő gyógyszerek (sztatinok, Ezetimibe, Bempedoesav, stb.) adagolása mellett a genetikai ismereteknek köszönhetően az utóbbi években új lehetőségek jelentek meg az ellátásban, amelyek hatékonyabb kezelést tehetnek lehetővé az etiológia függvényében, [34] és várhatóan génterápia-gén-szerkesztés formájában is további megoldásokkal szolgálhatnak [35]. A PCSK9 mutációk felfedezése elvezetett a PCSK9-inhibitorok bevezetéséhez, monoklonális antitest (Alirocumab, Evolocumab) illetve RNS-interferencián alapuló siRNA (Inclisiran) formájában. Különösen fontos a HoFH betegek azonosítása, akiknél ma már ígéretes új terápiák használhatók, amelyek az alacsony reziduális LDL-receptor aktivitástól függetlenül fejtik ki hatásukat, mint például a MTTP (microsomal triglyceride transfer protein) inhibitorok (Lomitapide) vagy az ANGPTL3-ellenes monoklonális antitest (Evinacumab). Az apoB-

100 antiszensz oligonukleotid (Mipomersen) adása a fokozott hepatotoxicitás miatt korlátozott. Amennyiben a gyógyszeres kezelés elégtelen vagy nem megoldható, a súlyos esetekben lipoprotein apheresis válhat szükségessé.

Az első eset azonosítását követően a kaszkád rendszerű szűrés rendkívül hatékonyan segítheti az érintettek korai azonosítását és ellátását is [36]. A kérdőívünkben feltüntetett családfa példa analízise alapján az esetek közel 2/3-ában helyesen értelmezett volt a családban végzett szűrés, és közel azonos arányban a kockázat kiszámítása is az elsőfokú rokonoknál a beteg genotípusának ismeretében. A prenatális diagnózis és a terhesség megszakítása a súlyos HoFH gyanús esetektől eltekintve nem indokolt, de a szülői mutáció ismeretében megoldható.

Következtetés

A hazai familiális hypercholesterinaemia esetek felismerése céljából a nemzeti regiszter és az egészségügyi programok bevezetése mellett szükséges a hypercholesterinaemiás betegeket ellátó orvosok folyamatos képzése, az oktatásban megszerzett és viszonylag jól alkalmazott alapismeretek kiegészítése végett a gyorsan fejlődő újabb lehetőségek bemutatásával, az ajánlott diagnosztikai kritériumok, valamint az immár hozzáférhető mutációanalízis előnyeinek és korlátainak ismertetésével ezen kifejezett heterogenitással jellemzett betegség optimális ellátásáért.

Irodalom

(lásd az angol nyelvű cikk végén)