

## Familiaire Hypercholesterolemie - Richtlijnen voor exacte, uniforme diagnostiek

Familiaire Hypercholesterolemie (FH) is een van de meest voorkomende ernstige metabole aandoeningen die wij kennen. De incidentie in de westerse wereld wordt geschat op 1:500, maar de indruk bestaat dat dit in Nederland een onderschatting is. Onderzoek bij vijf huisartsen-praktijken in Hoofddorp toonde aan dat na screening van ruim 8800 volwassenen, 39 patiënten met FH konden worden gediagnostiseerd. Hiermee zou de incidentie in de buurt van de 1:300 komen. Gezien de ernst van deze ziekte (myocard infarcten vinden soms al plaats tussen de 20 en 30 jaar en gemiddeld op 40 - 50 jarige leeftijd) is het belang van opsporen, diagnose en behandeling evident. De diagnostiek van FH berust op een combinatie van klinische bevindingen en sinds enkele jaren is het ook mogelijk om bij een steeds groter aantal patiënten met DNA-onderzoek de diagnose te stellen (> 75%). Hiermee kan onomstotelijk worden vastgesteld wie de mutatie in het gen voor de LDL-receptor wel, en wie deze afwijking niet heeft. Met name bij families waar een mutatie bekend is vormt dit een onmisbaar onderzoek.

Het hebben van een FH gaat, afgezien van de cardiovasculaire complicaties, vrijwel nooit gepaard met klachten of symptomen. Een enkeling heeft last van pijnlijk geïrriteerde (Achilles) pezen maar voor het merendeel merken deze patiënten in eerste instantie niets van hun aandoening. Aktieve opsporing is daarom onontbeerlijk. Dit kan op twee manieren:

1. Een familie is bekend met FH en door middel van erfelijkheidsonderzoek worden de overige personen geïdentificeerd.
2. Een patiënt wordt op klinische gronden verdacht van FH omdat er bij hem, of zijn familie sprake is van:
  1. prematuur vaatlijden
  2. xanthomen en/of arcus lipoïdes
  3. een (LDL) cholesterol boven de 95 ste percentiel

Het stellen van de diagnose FH bij een individuele patiënt is niet altijd zo eenvoudig. Het ontbreken van familiegegevens, geen afwijkingen bij lichamelijk onderzoek, of een (LDL)-cholesterol dat niet extreem verhoogd is, kan problemen opleveren. Om de arts en met name de lipidenspecialist die gebruik maakt van de "Lipiden database" hulp te bieden bij een zo veel mogelijk uniforme diagnostiek is onderstaande diagnostische scoringstabel ontwikkeld. Wij houden ons aanbevolen voor aanvullingen en verbeteringen van uw kant, om zo te kunnen komen tot een algemeen geaccepteerde omschrijving volgens welke de diagnose FH kan worden gesteld.

### Schema voor de diagnose van Familiaire Hypercholesterolemie

#### 1) Familie anamnese

1. Eerste graads familieleden bekend met premature hart-en-vaatziekten
  2. Eerste graads familieleden bekend met LDL-chol > 95 ste percentiel. 1
- 
1. Eerste graads familieleden met xanthomen en/of arcus lipoïdes
  2. Kinderen jonger dan 18 jaar en met LDL-chol > 95 ste percentiel
  3. Eerste graads familieleden bekend met FH DNA mutatie 2

## 2) Voorgeschiedenis

- |   |   |
|---|---|
| 1. Bekend met prematuur coronarialijden                         | 2 |
| 2. Bekend met prematuur cerebrovasculair- of perifeervaatlijden | 1 |

## 3) Lichamelijk onderzoek

- |  |   |
|--|---|
| 1. Aanwezigheid van xanthomen en/of arcus lipoïdes | 5 |
|--|---|

## 4) Laboratorium onderzoek - volwassenen (normale triglyceriden en HDL-cholesterol)

- |                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 1. LDL-cholesterol > 8.5 mmol/l     | 8 |
| 2. LDL-cholesterol 6.5 - 8.4 mmol/l | 5 |
| 3. LDL-cholesterol 5.0 - 6.4 mmol/l | 3 |
| 4. LDL-cholesterol 4.0 - 4.9 mmol/l | 1 |

## 5) DNA onderzoek

- |   |   |
|---|---|
| 1. bekend met mutatie in het LDL-receptor gen | 8 |
|---|---|

### **Diagnose FH**

Zeker: 8 punten of meer

Waarschijnlijk: 6 - 7 punten

Mogelijk: 3 - 5 punten

Per categorie mag maar één getal, het hoogste dat van toepassing is, gekozen worden.

Indien in de familie zowel hart-en-vaatziekten als xanthomen en dyslipidemie voorkomen dan is de score voor familie anamnese 2, zijn er zowel personen met een verhoogd LDL-cholesterol als premature hart-en-vaatziekten, maar geen xanthomen, kinderen met een verhoogd LDL-cholesterol of een bekende mutatie, dan blijft de score 1.

### **Toelichting bij het gebruik van de diagnostische scoringstabel voor Familiaire Hypercholesterolemie**

Dit schema is bedoeld ter ondersteuning van een meer nauwkeurige diagnose bij personen die al verdacht worden van FH en waarbij secundaire oorzaken, zoals (sub-klinische) hypothyreoïdie, diabetes etc. reeds zijn uitgesloten. Er kan met behulp van 5 categorieën een optelsom van punten worden berekend die de zekerheid van de diagnose FH aangeeft. Per categorie kan één getal worden gekozen, het hoogste wat bij de desbetreffende patiënt van toepassing is. Voor de categorie familie anamnese is de maximale score dan ook 2 en niet 8.

## **Familie anamnese (maximale score 2 punten)**

### Eerste graads familieleden met premature hart-en-vaatziekten

Het gaat hierbij om vader- moeder; broers - zusters en eventueel kinderen. Onder prematuur wordt verstaan vóór het 60 ste levensjaar bij vrouwen en vóór het 55 ste levensjaar bij mannen. Dit kunnen zowel cardiale- als cerebrovasculaire of perifere vasculaire problemen zijn. Het ontbreken van een belaste familie anamnese sluit de diagnose FH zeker niet uit, kleine families, familieleden overleden ten gevolge van andere oorzaken, adoptie en ‘non paternity’ (de vader is de vader niet) zijn hier debet aan. Theoretisch bestaat tot slot nog de mogelijkheid van een “de novo” mutatie, in de praktijk blijkt dit echter uiterst zeldzaam (wij hebben dit in Amsterdam tot nu toe één maal meegemaakt).

### Eerste graads familieleden met LDL-cholesterol > 95 ste percentiel voor leeftijd en geslacht

Het gaat hierbij om vader- moeder; broers - zusters en eventueel kinderen. De tabellen met percentielen per leeftijds categorie en voor zowel mannen als vrouwen zijn hieronder toegevoegd. Dit zijn wel gegevens afkomstig uit de Frankrijk en waarschijnlijk niet een exacte, maar wel redelijk representatieve afspiegeling van de Nederlandse bevolking.

### Eerste graads familieleden met xanthomen

Het gaat hierbij om vader- moeder; broers - zusters en eventueel kinderen. Het vinden van peesxanthomen op de klassieke plaatsen als: achillespezen, strekpezen van handen of voeten, tuberositas tibiae, processus olecrani en soms op minder bekende plaatsen zoals buigpezen en vingers wordt door vele experts als bewijzend voor FH gezien. De verdikkingen zijn soms subtiel en het vereist enige ervaring om de beginnende xanthomen te kunnen onderscheiden van normale pezen. De aanwezigheid van xanthomen vertoont vaak een correlatie met leeftijd en ernst van de FH; bij kinderen en een matig verhoogd LDL-cholesterol komen vrijwel nooit xanthomen voor. Trauma's van de pezen zoals rupturen gaan gepaard met verdikkingen en kunnen daardoor imponeren als xanthomen.

De arcus lipoïdes is een streepvormige grijze verkleuring aan de binnenzijde van de cornea in het begin imponerend als een sikkeltje later meer een cirkel rondom de iris. Dit fenomeen is bij ouderen geen ongebruikelijke bevinding en wordt dan “arcus senilis” genoemd. Vindt men dit bij personen voor het 45 ste levensjaar dan spreekt men over een “arcus lipoïdes” en is het een karakteristiek kenmerk van FH.

### Kinderen jonger dan 18 jaar en met LDL-chol > 95 ste percentiel

De normaalwaarden van het LDL-cholesterol voor kinderen zijn te vinden in de tabellen die hieronder zijn toegevoegd. Dit zijn wel gegevens afkomstig uit Frankrijk en waarschijnlijk niet een exacte afspiegeling van de Nederlandse bevolking. De normaalwaarden voor kinderen zijn beduidend lager dan voor volwassenen. Indien bij een kind sprake is van een primaire sterk verhoogde plasma (LDL)- cholesterol concentratie dan kan dit eigenlijk alleen maar worden veroorzaakt door een FH. Dit is alleen maar mogelijk als de moeder of (biologische) vader eveneens FH hebben.

Eerste graads familieleden bekend met FH DNA mutatie

Het gaat hierbij om vader, moeder, broers, zusters en eventueel kinderen. De gouden standaard voor de diagnose van FH is het aantonen van de mutatie verantwoordelijk voor de defecte LDL-receptor. Aangezien het gaat om een autosomaal dominant overervende aandoening zal de helft van de kinderen deze ziekte van hun aangedane vader of moeder krijgen.

### **Voorgeschiedenis (maximale score 2 punten)**

Bekend met prematuur coronarialijden

Bekend met prematuur cerebrovasculair- of perifeervaatlijden.

Onder prematuur wordt verstaan vóór het 60 ste levensjaar bij vrouwen en vóór het 55 ste levensjaar bij mannen

### **Lichamelijk onderzoek (maximale score 5 punten)**

Aanwezigheid van xanthomen en/of arcus lipoïdes

Het vinden van peesxanthomen op de klassieke plaatsen als: achillespezen, strekpezen van handen of voeten, tuberositas tibiae, processus olecranii en soms op minder bekende plaatsen zoals buigpezen en vingers wordt door vele experts als bewijzend voor FH gezien. De verdikkingen zijn soms subtiel en het vereist enige ervaring om de beginnende xanthomen te kunnen onderscheiden van normale pezen. De aanwezigheid van xanthomen vertoont vaak een correlatie met leeftijd en ernst van de FH; bij kinderen en een matig verhoogd LDL-cholesterol komen vrijwel nooit xanthomen voor. Trauma's van de pezen zoals rupturen gaan gepaard met verdikkingen en kunnen daardoor imponeren als xanthomen.

### **Laboratorium onderzoek - volwassenen (maximale score 8 punten)**

Aangezien bij de klassieke FH uitsluitend het LDL-cholesterol verhoogd is worden personen met afwijkende HDL-cholesterol of triglyceriden waarden in principe bij voorbaat uitgesloten van de diagnose FH. Toch kunnen bij FH patiënten afwijkende triglyceriden en/of HDL-cholesterol concentraties worden gevonden. Oorzaken zijn meestal secundair zoals het gelijktijdig voorkomen van FH en diabetes mellitus, alcohol abusius, extreem overgewicht, roken etc. In zeldzame gevallen zijn combinaties van primaire dyslipidemiën verenigd in één persoon: FH en Familiair Gecombineerde Hyperlipidemie (FCH) of FH en Hypo-alpha-lipoproteïnemie. Dit gaat veelal gepaard met een ernstiger en sneller verloop van het atherosclerotisch proces en de daaraan verbonden complicaties.

Doordat meer families worden onderzocht met DNA onderzoek wordt het duidelijk dat niet iedere persoon met een mutatie in het gen voor de LDL-receptor een LDL-cholesterol boven de 6.5 mmol/l heeft. Bij een aantal personen worden waarden gevonden tussen de 4.0 en 6.5 mmol/l, min of meer vergelijkbaar met uitslagen gevonden bij personen zonder FH, maar met bijvoorbeeld een polygenetische hypercholesterolemie. De klinische consequenties van deze uitslagen zijn op dit moment nog niet duidelijk, ook de medicamenteuze behandeling van deze personen is nog onderhevig aan discussie

## **DNA onderzoek (maximale score 8 punten)**

bekend met FH DNA mutatie

De gouden standaard voor de diagnose van FH is het aantonen van de mutatie verantwoordelijk voor de defecte LDL-receptor. Op dit moment zijn er wereldwijd meer dan 900 verschillende mutaties beschreven. In Nederland kan 75% van alle FH patiënten worden verklaard door ongeveer 250 verschillende deleties, inserties of puntmutaties. Het onderzoeken van patiënten afkomstig uit families met een bekende mutatie is relatief eenvoudig. Het vinden van een mutatie bij een nog niet gekarakteriseerde familie is tijdrovend en kostbaar, in principe zouden alle bekende DNA afwijkingen bij deze persoon moeten worden gecontroleerd. Hierdoor kan het soms maanden of jaren duren voordat de definitieve diagnose kan worden gesteld.

De DNA-technologie ontwikkeld zich echter snel en alles wordt in het werk gesteld om de doorvoertijd te minimaliseren.

Tot slot is er behalve de defecte LDL-receptor ook nog de mogelijkheid van een abnormaal ligand eiwit, het Apo B 100. Klinisch onderscheidt deze aandoening zich niet van de klassieke FH, en kan uitsluitend door DNA onderzoek deze diagnose worden gesteld. Bij deze patiënten is dan niet sprake van Familiaire Hypercholesterolemie maar Familiair Defectief ApoB 100 (of FDB).

Dr. P.J. Lansberg,  
Lipidenpolikliniek Slotervaart Ziekenhuis, Amsterdam  
Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie

Normaalwaarden LDL-cholesterol							
	Mannen			Vrouwen			
percentielen	50	5	95		50	5	95
Leeftijd	mmol/l	mmol/l	mmol/l		mmol/l	mmol/l	mmol/l
5 - 9	2,41	1,74	3,26		2,59	1,74	3,45
10 - 14	2,49	1,61	3,37		2,49	1,71	3,47
15 - 19	2,51	1,68	3,86		2,59	1,79	3,78
20 - 29	3,01	1,89	4,22		2,75	1,76	4,09
30 - 39	3,42	2,15	4,92		2,93	1,87	4,35
40 - 49	3,65	2,31	5,13		3,32	2,10	4,90
50 - 59	3,70	2,15	5,47		3,89	2,49	5,67
60 - 69	3,70	2,25	5,39		4,12	2,51	5,88
70 - 79	3,52	2,10	5,23		4,07	2,54	5,58

Normaalwaarden HDL-cholesterol							
	Mannen			Vrouwen			
percentielen	50	5	95		50	5	95
Leeftijd	mmol/l	mmol/l	mmol/l		mmol/l	mmol/l	mmol/l
5 - 9	1,45	1,01	1,89		1,37	0,85	1,87
10 - 14	1,40	0,96	1,89		1,35	0,91	1,81
15 - 19	1,17	0,75	1,76		1,35	0,85	1,92
20 - 29	1,17	0,78	1,66		1,42	0,91	1,99
30 - 39	1,14	0,70	1,66		1,45	0,91	2,10
40 - 49	1,14	0,75	1,74		1,48	0,91	2,25
50 - 59	1,17	0,70	1,74		1,53	0,88	2,25
60 - 69	1,19	0,73	1,81		1,48	0,91	2,20
70 - 79	1,22	0,75	2,18		1,42	0,88	2,05

<b>Normaalwaarden Triglyceriden</b>							
	Mannen			Vrouwen			
percentielen	50	5	95		50	5	95
Leeftijd	mmol/l	mmol/l	mmol/l		mmol/l	mmol/l	mmol/l
0 - 4	0,63	0,33	1,12		0,72	0,38	1,27
5 - 9	0,63	0,34	1,14		0,68	0,36	1,19
10 - 14	0,75	0,36	1,41		0,85	0,41	1,48
15 - 19	0,88	0,42	1,67		0,81	0,44	1,40
20 - 29	1,22	0,51	2,54		0,84	0,42	1,56
30 - 39	1,55	0,59	3,31		0,93	0,45	1,84
40 - 49	1,72	0,53	3,66		1,14	0,52	2,29
50 - 59	1,66	0,66	3,42		1,36	0,61	2,80
60 - 69	1,58	0,66	3,15		1,46	0,66	2,72
70 - 79	1,46	0,66	2,97		1,48	0,67	2,68
>80	1,49	0,62	2,88		1,53	0,68	2,73

<b>Normaalwaarden Totaal Cholesterol</b>							
	Mannen			Vrouwen			
percentielen	50	5	95		50	5	95
Leeftijd	mmol/l	mmol/l	mmol/l		mmol/l	mmol/l	mmol/l
0 - 4	4,02	2,95	5,26		4,04	2,90	5,18
5 - 9	4,15	3,13	5,26		4,22	3,26	5,31
10 - 14	4,09	3,08	5,23		4,15	3,21	5,21
15 - 19	3,89	2,93	5,10		4,07	3,08	5,18
20 - 29	4,51	3,34	5,98		4,33	3,24	5,67
30 - 39	5,10	3,68	6,79		4,66	3,50	6,11
40 - 49	5,41	4,02	7,05		5,13	3,89	6,71
50 - 59	5,52	4,07	7,18		5,80	4,33	7,59
60 - 69	5,52	4,12	7,12		5,98	4,43	7,77
70 - 79	5,34	3,96	6,87		5,96	4,38	7,56
>80	5,36	3,73	7,12		5,75	4,27	7,23