

FAMILIÆR KOMBINERT HYPERLIPIDEMI - EN VIKTIG DIAGNOSE SOM OFTE BLIR OVERSETT

Asgeir Græsdal, Vestfold Indremedisinske Senter

Hovedbudskap:

- Diagnosen familiær kombinert hyperlipidemi bør vurderes ved negativ gentest angående familiær hyperkolesterolemi
- Diagnosen gir høy kardiovaskulær risiko og medfører at statinbehandling er aktuelt fra 30 års alder
- Ved negativt arbeids-EKG bør videre koronarutredning utføres hos pasienter med høy kardiovaskulær risiko

- Apolipoprotein B (ApoB) > 1,2 mmol/l
- Triglyserider > 1,5 mmol/l
- Prematur kardiovaskulær sykdom hos minst ett familiemedlem
- Kombinert hyperlipidemi hos minst ett familiemedlem

Faktaboks 1

Familiær kombinert hyperlipidemi er den mest vanlige genetiske hyperlipidemi og ble første gang beskrevet av Joseph Goldstein i 1973. 2520 slektninger til 176 hjerteinfarktpasienter ble kartlagt angående lipidprofil og koronarsykdom, og på denne bakgrunn ble familiær kombinert hyperlipidemi karakterisert. I motsetning til pasienter med familiær hyperkolesterolemi hadde barn av disse pasientene ikke hyperkolesterolemi. Sykdommen ble antatt å være en monogen hyperlipidemi forårsaket av et enkelt gen som primært

påvirket triglyseridmetabolismen og sekundært kolesterolmetabolismen (1). Siden er det vist at familiær kombinert hyperlipidemi er en polygen tilstand som debuterer fra ung voksen alder (2, 3). I denne artikkelen diskuteres familiær kombinert hyperlipidemi på bakgrunn av en kasuistikk:

Pasienten er en slank og ikke-røykende kvinne i 50 års alder. Farfaren fikk hjerteinfarkt i ukjent alder. Faren hadde hyperlipidemi, fikk sitt første hjerteinfarkt 40 år gammel og døde før 60 års alder av sitt 3. hjerteinfarkt, selv om han hadde en sunn livsstil. Tidligere sykdommer er fibromyalgi og mangeårig ubehandlet hyperkolesterolemi med negativ gentest for familiær hyperkolesterolemi. Hun var hypertensiv ved flere blodtrykksmålinger hos fastlegen, men det ble ikke funnet behandlingsindikasjon. På bakgrunn av akutte retrosternale smerter med utstråling mot hals og armer og ledsagende dyspné ble hun akuttinnlagt på hjerteavdeling. EKG var normalt, og det tilkom ikke troponinstigning. Det ble ikke funnet holdepunkt for lungeemboli, og orienterende ultralydundersøkelse av hjertet var uten anmerkning. På bakgrunn av høyt blodtrykk under sykehusinnleggelsen ble det anbefalt blodtrykkskontroll hos fastlege. Fastlege fant ved 24-timers blodtrykksmåling hypertensjon på kveld/natt, og pasienten ble henvist til søvnregistrering ved en indremedisinsk praksis i tilfelle obstruktiv søvnapné var årsaken til høyt nattlig blodtrykk. Pasienten ble samtidig henvist til kardiolog på grunn av at pasienten ønsket å få kartlagt sin kardiovaskulære risiko. Kardiolog utførte duplexsonografi av arteria carotis, arbeids-EKG og ekkokardiografi uten funn av betydningsfull patologi. Det ble ikke funnet indikasjon for statinbehandling eller acetylsalisylsyre.

Forut for søvnregistreringen ble det tatt laboratorieprøver som viste total-kolesterol 7,5 mmol/l, LDL-kolesterol 6,0 mmol/l, triglyserider 2,0 mmol/l, lipoprotein (a) (Lp(a)) 1062 mg/l og apolipoprotein B (ApoB) 1,7 mmol/l. Pasienten anga ved konsultasjon hos indremedisiner fortsatt dyspné og retrosternale smerter ved anstrengelser, men dels også smerteepisoder i hvile. Søvnregistreringen påviste ikke søvnapné. På bakgrunn av betydelig forhøyet LDL-kolesterol, familiær kombinert hyperlipidemi og høy Lp(a) ble det startet behandling med atorvastatin 40 mg x 1, og hun ble henvist til myokardscintigrafi som ikke påviste reversibel iskemi.

Diskusjon

Familiær kombinert hyperlipidemi er karakterisert av økt totalkolesterol, økte triglyserider, lav HDL-kolesterol, økt apoB og små, tette LDL-kolesterolpartikler (3). Patofysiologisk forekommer økt produksjon av VLDL-kolesterol med eller uten svekket nedbryting av triglyseridrike lipoproteiner (3). Opprinnelig ble familiær kombinert hyperlipidemi diagnostisert på bakgrunn av totalkolesterol og/eller triglyserider over 90-percentilen samt prematur koronarsykdom i slekten (3). På bakgrunn av en studie på 32 familier ble det i 2004 vist at diagnosen familiær kombinert hyperlipidemi best blir predikert ved apoB-nivå kombinert med triglyseridnivå. Denne tilnærmingen gir også en god estimering av kardiovaskulær risiko ved familiær kombinert hyperlipidemi (3). Følgende definisjon er foreslått (faktaboks 1). Ved bruk av denne definisjonen medfører familiær kombinert hyperlipidemi en økning av odds ratio for kardiovaskulær sykdom på omkring 4 (3). Diagnosen blir antatt å forekomme hos 2-3 % og er således inntil 6 ganger hyppigere enn familiær hyperkolesterolemi (2).

I en prospektiv studie ble 102 konsekutive pasienter med hjerteinfarkt med alder 40 år eller lavere sammenlignet med 200 matchede kontroller uten hjertesykdom. 38 % av infarktpasientene og 2,5 % av kontrollene hadde familiær kombinert hyperlipidemi.

76 % av familiene til hjerteinfarktpasientene med familiær kombinert hyperlipidemi fikk bekreftet tilsvarende diagnose, og familiær kombinert hyperlipidemi var assosiert med en 24 ganger økt risk for hjerteinfarkt (4).

I en annen studie ble 596 pasienter med familiær kombinert hyperlipidemi, deres slektninger uten hyperlipidemi og partnere fulgt opp etter 15 år for å vurdere forekomsten av kardiovaskulær sykdom (5). Kumulative incidens av kardiovaskulær sykdom var signifikant høyere hos pasienter med familiær kombinert hyperlipidemi enn hos partnere med en hasardratio på 5,4. Til tross for at 3 av 4 var behandlet med statiner fikk nær 1 av 4 kardiovaskulær sykdom i løpet av oppfølgingsperioden. Ved korrigerer for statinbruk ved studiestart tyder dataene på at risikoberegning med en anerkjent risikokalkulator (SCORE) underestimerer risiko hos pasientene med familiær kombinert hyperlipidemi. Forfatterne av studieartikkelen argumenterer for at disse pasientene, i likhet med pasienter med familiær hyperkolesterolemi, skal regnes som å ha høy risiko (5). Dette er i tråd med gjeldene norske retningslinjer og medfører LDL-kolesterolmål på 1,8 mmol/l etter de siste europeiske retningslinjer fra 2019 (2, 6).

Kliniske implikasjoner

NORRISK 2-kalkulatoren angir 10 års risiko for hjerteinfarkt og hjerneslag på bakgrunn av risikofaktorene alder, kjønn, røykestatus, totalkolesterol og systolisk blodtrykk. Ved familiær kombinert hyperlipidemi vil risiko antas å kunne bli underestimert, og kalkulatoren er således ikke egnet for denne pasientgruppen (2). Vår pasient hadde en NORRISK 2-risiko på 3 % (4 % hvis Lp(a) inkluderes i risikoberegningen). Statinindikasjon foreligger først ved 5 % 10 års risiko i hennes aldersgruppe. Diagnosen kan derfor få betydning for å stille behandlingsindikasjon. Diagnosen har dessuten betydning for den kardiovaskulære utredning: Et negativt arbeids-EKG er ikke tilstrekkelig sensitivt hos høyrisikopasienter, og videre koronarutredning bør utføres hos symptomatiske pasienter med familiær kombinert hyperlipidemi. I følge European Society of Cardiology er ikke arbeids-EKG lenger et førstevalg

for utredning av mulig koronarsykdom (faktaboks 2) (9). På grunn av høy risiko er heller ikke surrogatmarkører som koronar kalsiumskår eller intima-media-tykkelse i arteria carotis egnet til å vurdere risiko for koronarsykdom hos pasienter med denne diagnosen (faktaboks 3) (7, 8). En tredje implikasjon er at slektninger bør kontrollere lipidprofil fra ung voksen alder.

European society of cardiology (ESC) anbefaler ikke arbeids-EKG som førstevalg for utredning av mulig koronarsykdom på grunn av for lav sensitivitet og spesifisitet. CT koronarangiografi anbefales utført ved intermedier risiko (Klasse I anbefaling, bevisnivå B) og invasiv koronarangiografi ved høy risiko (I, B)

Arbeids-EKG anbefales for vurdering av arbeidskapasitet, symptomer, arytmier, blodtrykk og kardiovaskulær risiko hos utvalgte pasienter (I, C). Det angis at tilgjengelighet er relevant for valg av undersøkelse.

Faktaboks 2

Arbeids-EKG er ikke førstevalg for utredning av mulig koronarsykdom ifølge ESC. Ved kort ventetid for undersøkelsen kan imidlertid en positiv arbeids-EKG medføre raskere invasiv utredning og ev. revaskularisering og at unødvendig strålebelastning unngås.

Bayes teorem angir at sannsynligheten for at et symptom indikerer en sykdom er sterkt avhengig av prevalensen av sykdommen i den undersøkte populasjonen (7). Ved høy pretest risiko er det fare for falskt negative resultater- en lav cIMT eller lav kalsiumscore er ikke relevant hvis pasienten har koronarsykdom, familiær hyperkolesterolemi eller diabetes. Ved lav pretest risiko er det fare for falskt positive resultater

Faktaboks 3

Oppsummering

I praksis er ofte familiær kombinert hyperlipidemi en differensialdiagnose til familiær hyperkolesterolemi. Ved negativ gentest bør derfor diagnosen vurderes slik at statinindikasjon og ev. andre primærprofylaktiske tiltak blir besluttet på riktig grunnlag og slik at relevant kardiovaskulær utredning blir utført. Ved koronarsuspekterte symptomer er det essensielt at lipidprofil tas.

Referanser

1. Goldstein JL, Schrott HG, Hazzard WR, et al. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. J Clin Invest 1973; 52: 1544-1568.
2. Nasjonal faglig retningslinje for forebygging av hjerte- og karsykdom. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-hjerte-og-karsykdom>.
3. Veerkamp, MJ, de Graaf J, Hendrics JC, et al. Nomogram to diagnose familial combined hyperlipidemia on the basis of results of a 5-year follow-up study. Circulation 2004; 109: 2980-5.
4. Wiesbauer F, Blessberger H, Azar D et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors ≤40 years of age). Eur heart J 2009; 9: 1073-9.
5. Luijten J, van Greevenbroek MM, Schaper NC, et al. Incidence of cardiovascular disease in familial combined hyperlipidemia: A 15-year follow-up study. Atherosclerosis 2019; 280: 1-6.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111-188.
7. Bogsrud MP, Græsdal A, Retterstøl K, et al. En veltrent kvinne i 30-årene med anstrengelsesdyspne. Tidsskr Nor Legeforen 2017; 137: 456-8.
8. Blaha MJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, et al. Understanding the utility of zero coronary calcium as a prognostic test- a Bayesian approach. Circ Cardiovasc Outcomes 2011; 4: 253-256.
9. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the task force for diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European society of cardiology (ESC). Eur Heart J 2020;41: 407-477.