RPO hjärt- och kärlsjukdomar

Familjär hyperkolesterolemi (FH)

Riktlinjer för Sydöstra sjukvårdsregionen (Region Jönköpings län, Region Kalmar län och Region Östergötland).

Bakgrund

LDL-kolesterol är en väletablerad riskfaktor för aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom (ACVD). I befolkningen är plasma LDL-kolesterol normalfördelad och varierar med ca faktor tre.

Höga LDL-kolesterolnivåer (över referensintervallet, dvs över 97.5:e percentilen) beror oftast på en kombination av ofördelaktiga levnadsvanor och förekomst av flera vanliga sekvensvariationer i LDL-kolesterolreglerande gener. Detta benämns polygen hyperkolesterolemi. Individer med sådan hyperkolesterolemi har vanligen normala kolesterol- och LDL-kolesterolnivåer som barn och unga vuxna, varefter LDL-kolesterol stiger i relation till försämrade levnadsvanor. Om levnadsvanorna förbättras i vuxen ålder, så kan de förhöjda LDL-kolesterolnivåerna ofta påtagligt reduceras.

Höga eller mycket höga LDL-kolesterolnivåer (över 99:e percentilen) kan också vara orsakade av en mer ovanlig sekvensvariation (sk mutation) i någon av de gener som har en nyckelfunktion i cellernas upptag av LDL-partiklar. Sådan hyperkolesterolemi är således monogent betingad, ärvs från generation till generation inom familjer och benämns familjär hyperkolesterolemi (FH).

FH har nästan alltid ett autosomalt dominant nedärvningsmönster. Detta innebär att barn och syskon (oavsett kön) till en individ med FH har 50 % risk att också vara bärare av anlaget för FH. Moderna studier talar för att FH har en prevalens i befolkningen på cirka 0.5 % (1/200), vilket skulle innebära att knappt 50 000 svenskar har FH. De allra flesta med FH känner inte till att de bär på sjukdomen, dvs har inte fått diagnosen FH och är oftast utan adekvat behandling.

Vid FH föds man med högt eller mycket högt LDL-kolesterol och kommer fortsätta att ha höga värden under resten av livet om inte kolesterolet upptäcks och behandlas. Genom att kroppens artärer redan från födseln exponeras för högt eller mycket högt LDL-kolesterol, så kommer obehandlad FH leda till prematur utveckling av ateroskleros och tidigt insjuknande i ACVD.

FH är starkast kopplad till prematur kranskärlssjukdom, men det föreligger också en tydligt ökad risk för stroke och perifer artärsjukdom. Vid obehandlad FH ses en cirka 10-25 gånger ökad risk att insjukna i hjärtinfarkt i tidig ålder; hälften av alla män drabbas av hjärtinfarkt före 45-50 års ålder och hälften av alla kvinnor före 55-60 års ålder. Risken att insjukna liksom ålder vid insjuknandet varierar dock från familj till familj och påverkas av LDL-kolesterolnivån i blodet, andra ärftliga faktorer samt livsstilsfaktorer såsom kost, motion och rökning.

Tidig diagnos och adekvat behandling är avgörande för att en individ med FH ska kunna leva ett långt liv utan ACVD. Behandlingen vid FH är nästan alltid en kombination av bra livsstil (kost, motion, tobaksfrihet) och LDL-kolesterolsänkande läkemedel.

Vårdnivå och remiss

Primär utredning vid misstanke om familjär hyperkolesterolemi (FH) görs av kardiolog/barnkardiolog (kardiogenetisk mottagning).

Diagnostik och utredning

Vid höga eller mycket höga LDL-kolesterolvärden bör man alltid överväga FH. Misstanken förstärks om individen själv har ett tidigt insjuknande i ACVD eller om det finns högt LDL-kolesterol och/eller tidigt insjuknande i ACVD bland förstagradssläktingarna. Ibland ses yttre tecken på högt kolesterol och lipidansamling, sk lipidstigmata (Senxantom är patognomont, arcus cornae och xantelasmata är mer ospecifikt).

Ju yngre en individ är då ett mycket högt LDL-kolesterol upptäcks, desto mer sannolikt är det att orsaken är FH.

Algoritm för vägledning:

A. Individen har:

- Kolesterol ≥ 8 mmol/L och/eller LDL-kolesterol ≥ 6 mmol/L (vuxen ≥ 30 år)
- Kolesterol ≥ 7 mmol/L och/eller LDL-kolesterol ≥ 5 mmol/L (vuxen < 30 år)
- Kolesterol ≥ 6 mmol/L och/eller LDL-kolesterol ≥ 4 mmol/L (barn)

B. En förstagradssläkting har minst ett av följande kriterier:

- Kolesterol och/eller LDL-kolesterol enligt ovan
- Prematur kranskärlssjukdom (<55 år för män samt <60 år för kvinnor)
- Prematur plötslig hjärtdöd (<55 år för män samt <60 år för kvinnor)

Skicka remiss till kardiogenetisk mottagning för bedömning och ställningstagande till FH-utredning om:

- A och B är uppfyllda
- A nästan uppfyllt och B kraftigt uppfyllt
- A kraftigt uppfyllt och B nästan uppfyllt

Observera att kolesterol och LDL-kolesterol i algoritmen avser obehandlade värden. Högst specificitet avseende FH uppnås om man använder LDL-kolesterolkriterierna. Mätning av komplett lipidstatus för att bättre kunna differentiera olika orsaker till hyperkolesterolemi. Högt S-kolesterol kan även betingas av ett högt HDL-kolesterol (ofta hos kvinnor) eller ett högt VLDL-kolesterol (tex vid metabolt syndrom och diabetes typ 2).

Diagnostik och ställningstagande till familjeutredning inklusive genetisk testning

Före nybesöket skickas mall för släktunderlag till patienten, för ifyllande. Underlaget används för att rita familjeträd (pedigree).

Patienten ska också ha lämnat fastande blodprover, för att värdera lipidrubbningen, utesluta/bekräfta sekundära orsaker till lipidrubbningen samt kartlägga kardiovaskulära riskfaktorer:

Blodstatus, Na, K, kreatinin, leverstatus, albumin, TSH, T4, T3, fB-glukos, HbA1C, kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider, ApoB, ApoA1, Lp(a).

De mest använda kriterierna för FH-diagnostik är de s.k. Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) (pdf, nytt fönster) kriterierna. Dessa kriterier är anpassade för vuxna med misstänkt FH, där

sekundär hyperkolesterolemi har uteslutits. Resultatet ger dels en sannolikhetsdiagnos för den aktuella patienten, dels vägledning för genetisk testning och familjeutredning:
>8 poäng Definitiv FH. Indikation för genetisk testning och familjeut-redning.
6-8 poäng Trolig FH. Indikation för genetisk testning och familjeutredning.
3-5 poäng Möjlig FH. Genetisk testning och familjeutredning kan övervägas.*
0-2 poäng Ej FH. Ytterligare utredning avseende FH är ej nödvändigt.

* Majoriteten av individer med möjlig FH (3-5 poäng) har inte FH och behöver inte genomgå någon ytterligare FH-utredning efter att den initiala bedömningen har gjorts vid nybesöket på mottagningen. Det gäller särskilt de med 3 poäng. Var dock observant på individer som får låga poäng för att uppgifter saknas samt på barn och unga vuxna, där risken för FH underskattas med DLCN-kriterierna. Likaså kan ibland en bestickande familjeanamnes föreligga trots att DLCN-kriterierna ger låga poäng. I dessa fall kan FH-utredning vara aktuell även vid möjlig FH (3-5 poäng).

Genetisk testning innebär att 4 FH-gener undersöks: LDLR, APOB, PCSK9 och LDLRAP1.

Familjeutredning

När utredningen av probanden visar definitiv eller trolig FH (samt i vissa fall möjlig FH), föreligger indikation för familjeutredning.

Familjebrev ges till probanden som får dela dessa vidare till förstagradssläktingar.

När patogen mutation har påvisats hos probanden, erbjuds anhöriga provtagning för riktad mutationsanalys. I fall då ingen mutation har påvisats sker testning av anhöriga enbart genom analys av lipider.

Anhöriga som får diagnosen definitiv eller trolig FH får i sin tur familjebrev att dela ut till sina förstagradssläktingar.

Barn som är förstagradssläkting till en individ med FH bör i samråd med vårdnadshavarna erbjudas testning från 6-7 års ålder.

Uppföljning

Initial uppföljning görs av kardiolog på länsnivå till dess behandlingsmål uppnåtts (oftast inom 1 år), vid samtidig annan hjärtsjukdom som kräver specialistkompetens i kardiologi och vid indikation för behandling med PCSK9-hämmare. Data ska registreras i kardiogenetikregistret.

När behandlingsmål uppnåtts (oftast inom ett år) sker uppföljning årligen med lipidstatus och leverstatus i primärvården Data registreras i kardiogenetikregistret, alternativt skickas till FH-ansvarig sjuksköterska på länsnivå. Om man överväger utsättning av läkemedel bör kontakt dessförinnan tas med specialist.

Kvalitetsindikatorer

Kardiogenetikregistret

Om dokumentet

Fastställt 2017-01-19 av regionalt programområde hjärt- och kärlsjukdomar

Framtaget av:

- Lennart Nilsson, docent, överläkare, Kardiologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
- David Olsson, överläkare, Medicinkliniken, hjärtsektionen, Länssjukhuset i Kalmar
- Christina Holmgren, Med.dr., överläkare, Medicinkliniken, Hjärtsektionen, Länssjukhuset Ryhov