

Modifikácia klinických kritérií FH pre kardiológov zvyšuje podiel geneticky potvrdenej FH

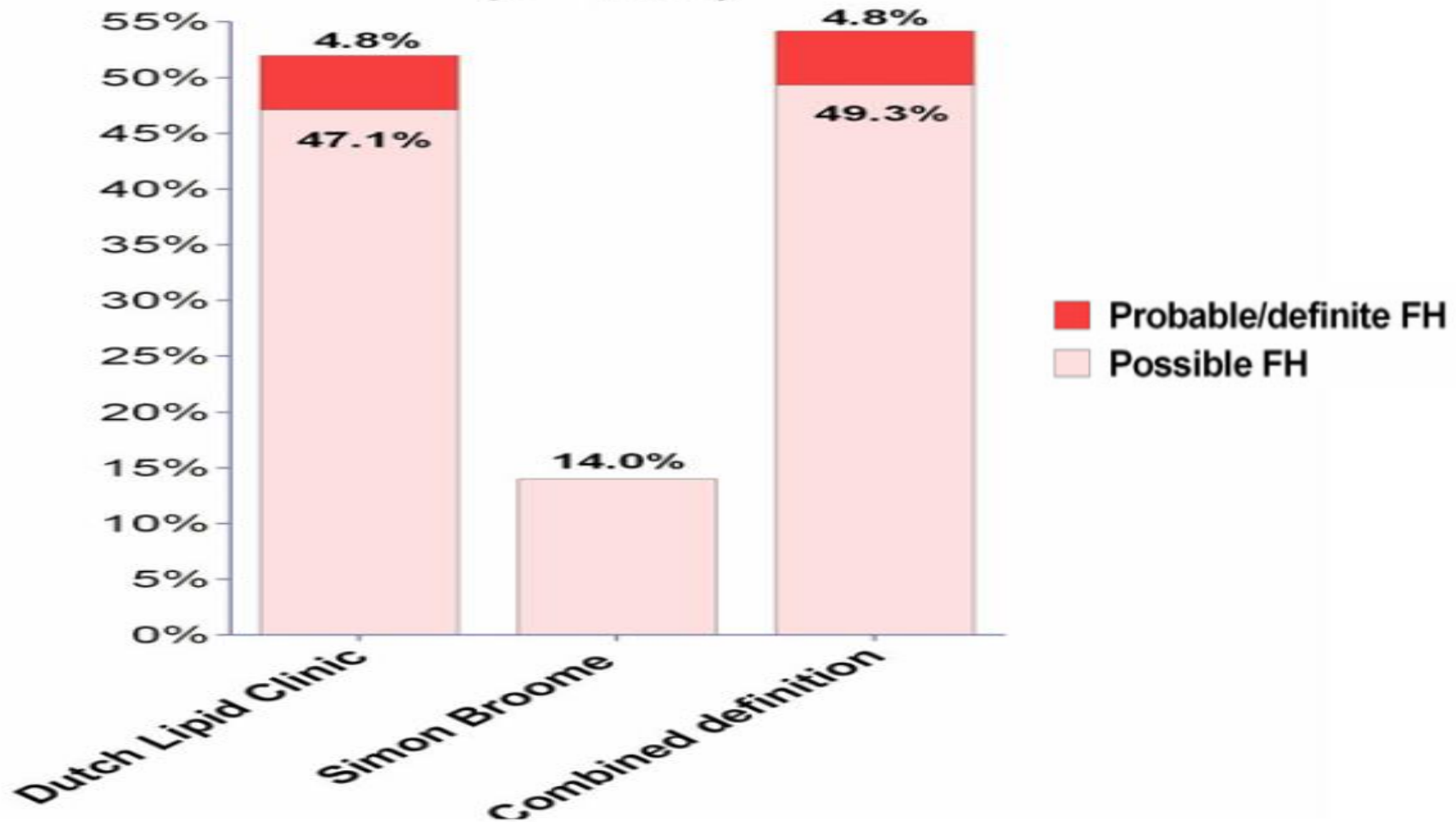
Klabník Alexander

Med Ped centrum, Námestovo

Pracovné stretnutie Med Ped centier, 7.12.2019 Žilina

FH a predčasný akútny koronárny sy.

Patients with premature acute coronary syndrome
(*n* = 1451)



Nanchen D. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes. *European Heart Journal* (2015) 36, 2438–2445

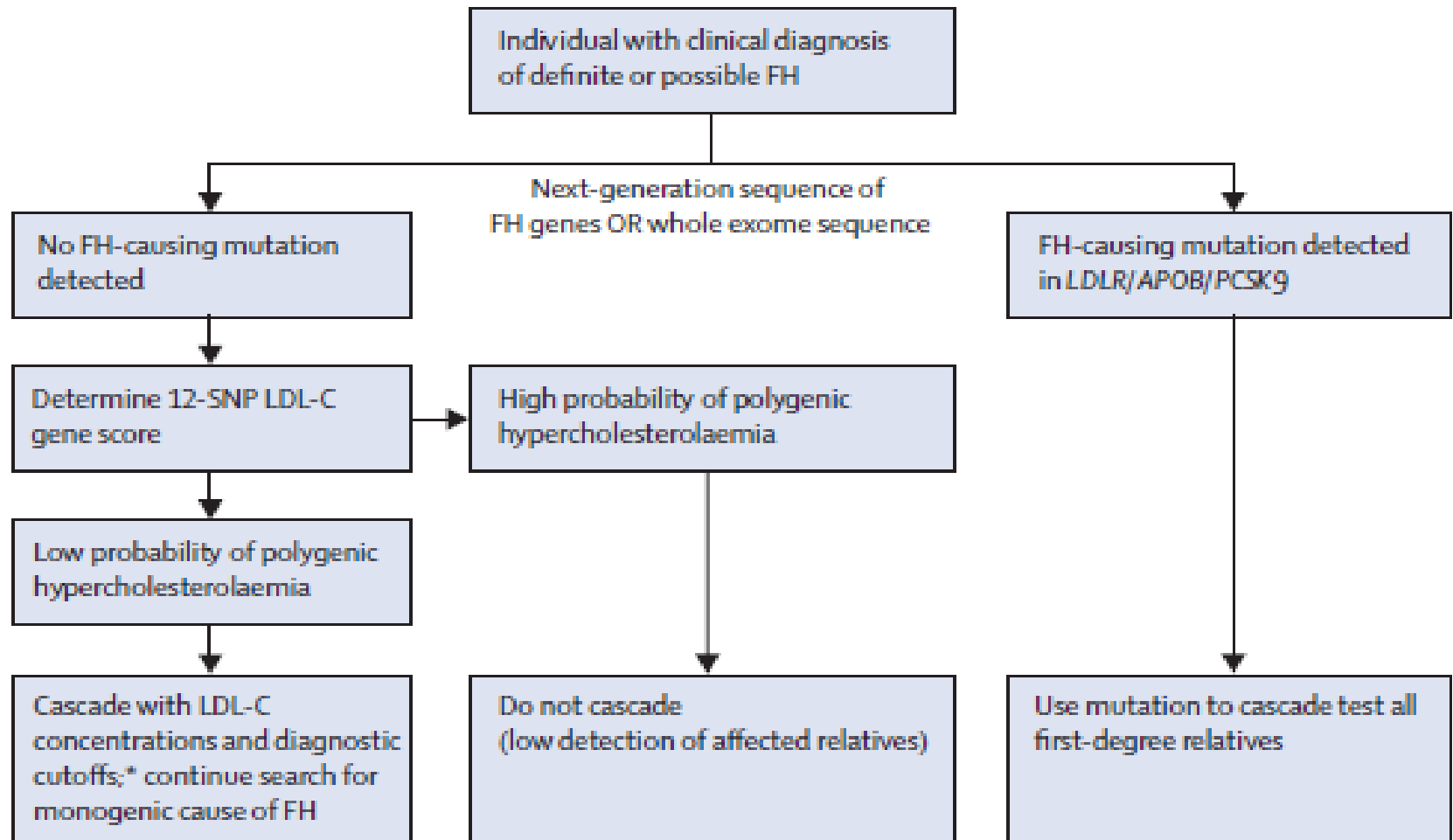
Základné charakteristiky pacientov v kardiologickom MedPed centre

muži /ženy	29 (52%) / 27 (48%)
vek (roky)	59,65 ± 11,61
hmotnosť (kg)	81,49 ± 12,61
BMI	28,61 ± 4,39
krvný tlak, systolický (mmHg)	136,48 ± 19,64
krvný tlak, diastolický (mmHg)	83,68 ± 13,27
hypertenzia	48 (74%)
exfajčiari	24 (43%)
diabetes mellitus 2. typu	12 (19%)
ischemická choroba srdca	52 (93%)
perkutánná koronárna intervencia	18 (32%)
aorto-koronárny bypass	7 (13%)
infarkt myokardu	23 (41%)
chronické srdcové zlyhávanie	6 (11%)
mozgový infarkt	5 (9%)
ischemická choroba dolných končatín	6 (11%)

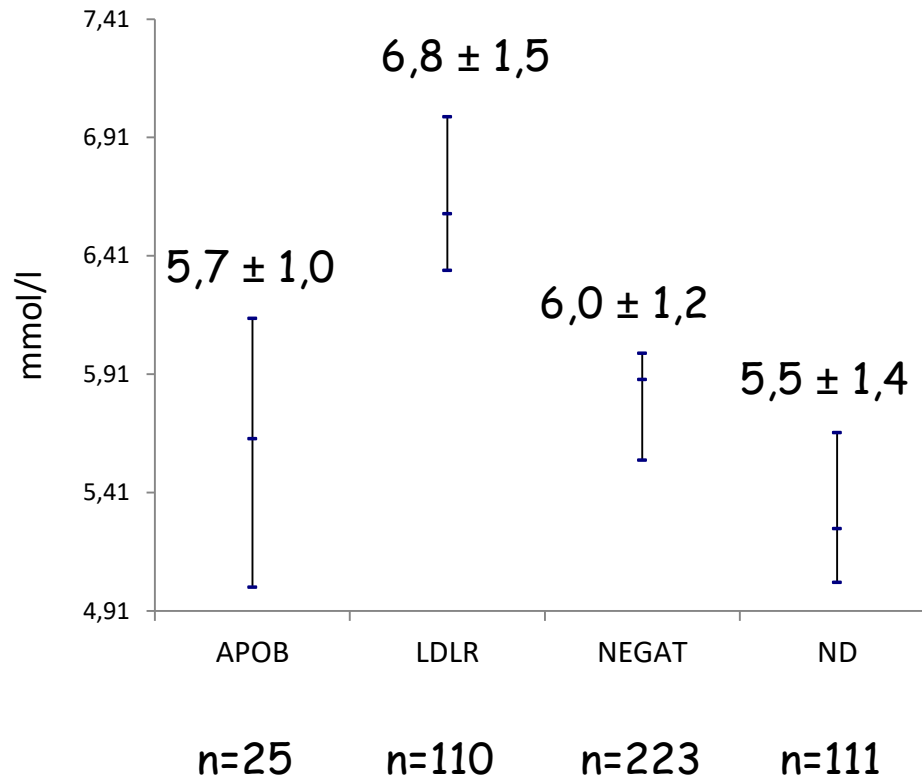
FH vs. polygénová hyperCHOL

- Približne 60% pacientov s klinickou diagnózou FH **nemá** prítomnú patologickú mutáciu.
- Teda zvýšenie LDL spôsobujú skôr **polygénové** príčiny ako typicky **monogénová FH** (s AD dedičnosťou).
- Pozitívna **mutácia** sa odhalí cca u 20-30% pac, s pravdepodobnou FH a 60-80% pac. s definitívnou FH.

Pri polygénovej hyperCHOL nemá význam kaskádovitý skríning FH



LDL-cholesterol bez liečby



APOB vs. LDLR: $p = 0,002$

APOB vs. NEGAT: $p = 0,9$

APOB vs. ND: $p = 0,9$

LDLR vs. NEGAT: $p < 0,001$

LDLR vs. ND: $p < 0,001$

NEGAT vs. ND: $p = 0,003$

Hladina cholesterolu a LDL-C je dôležitým kritériom pri DNA dg LDL-receptora (drahá a náročná analýza)

- Mutácia v géne apoB : nebol sign. rozdiel v hladine chol a LDL-C medzi pacientami s mutáciou apoB+ vs negat LDLrec vs nerobená analýza LDLrec
- Mutácie v géne LDLrec: Pacienti s mutáciou v géne LDLrec mali signifikantne vyššiu hladinu chol a LDL-C ako ostatné tri skupiny



Kedy robiť DNA analýzu génu pre LDLreceptor ?

- Ak nie je známa hladina chol a LDL-C u 1. st. príbuzného je kritériom hladina LDL-C $\geq 6,0$ mmol/l
- Ak je známa hladina chol a LDL-C u 1. st. príbuzného je kritériom DLNC skóre ≥ 6

Pre DNA analýzu génu apoB je kritériom skóre ≥ 3

Kardiologické MedPed centrá majú vysoký výskyt „probable“ FH (pravdepodobná FH podľa Dutch criteria)

Splnené **HOLANDSKÉ** (Dutch Lipid Network) diagnostické kritériá heterozygotnej formy FH:

Záver: **6 bodov** = „probable“ FH = pravdepodobná famil. hyperCHOL

rodinná anamnéza (1 b)

+ osobná anamnéza (2 b)

+ **hladina LDL cholesterolu (3 b)**

+ podľa výsledku genetického vyš. môže byť prehodnotené na definitívnu dg. FH
/pozit. patolog. mutácia + 8 bodov/

nízky výskyt
„definite“ (istá) FH: 8 / 62 (13%)

Sú Dutch kritéria optimálne pre kardiológov?

Kritéria

Skóre

Rodinná anamnéza

1.st. príbuzný s ICHS/ CMP, ICHDK (m ≤55, ž ≤ 60 rokov), alebo

1

1.st. príbuzný s LDL-C ≥ 95. percentil pre vek a pohlavie

1.st. príbuzný so šľachovou xantomatozou a/alebo arcus cornealis, alebo

2

Dieťa ≤ 18 rokov s LDL-C ≥ 95. percentil pre vek a pohlavie

Osobná anamnéza

Pacient s ICHS (m ≤55, ž ≤ 60 rokov)

2

Pacient s CMP, ICHDK (m ≤55, ž ≤ 60 rokov)

1

Xantomatoza

Šľachová

6

Arcus cornealis vo veku ≤ 45 rokov

4

LDL C (mmol/L)

LDL-C ≥ 8.5

8

LDL-C 6.5 - 8.4

5

LDL-C 5.0 - 6.4

3

LDL-C 4.0 - 4.9

1

DNA analýza - funkčná mutácia v géne LDLR, APOB alebo PCSK9

8

Stratifikácia

Total Score

Istá FH

>8

Probable FH

LDL-C 5.0 - 6.4

1+2+3= 6 (6-8)

Possible FH

LDL-C 4.0 - 4.9

1+2+1 = 4 (3-5)

Nepravdepodobná FH

<3

1. pacient mutácia FH nepotvrdená

Muž V.L. 1960, MedPed 320013

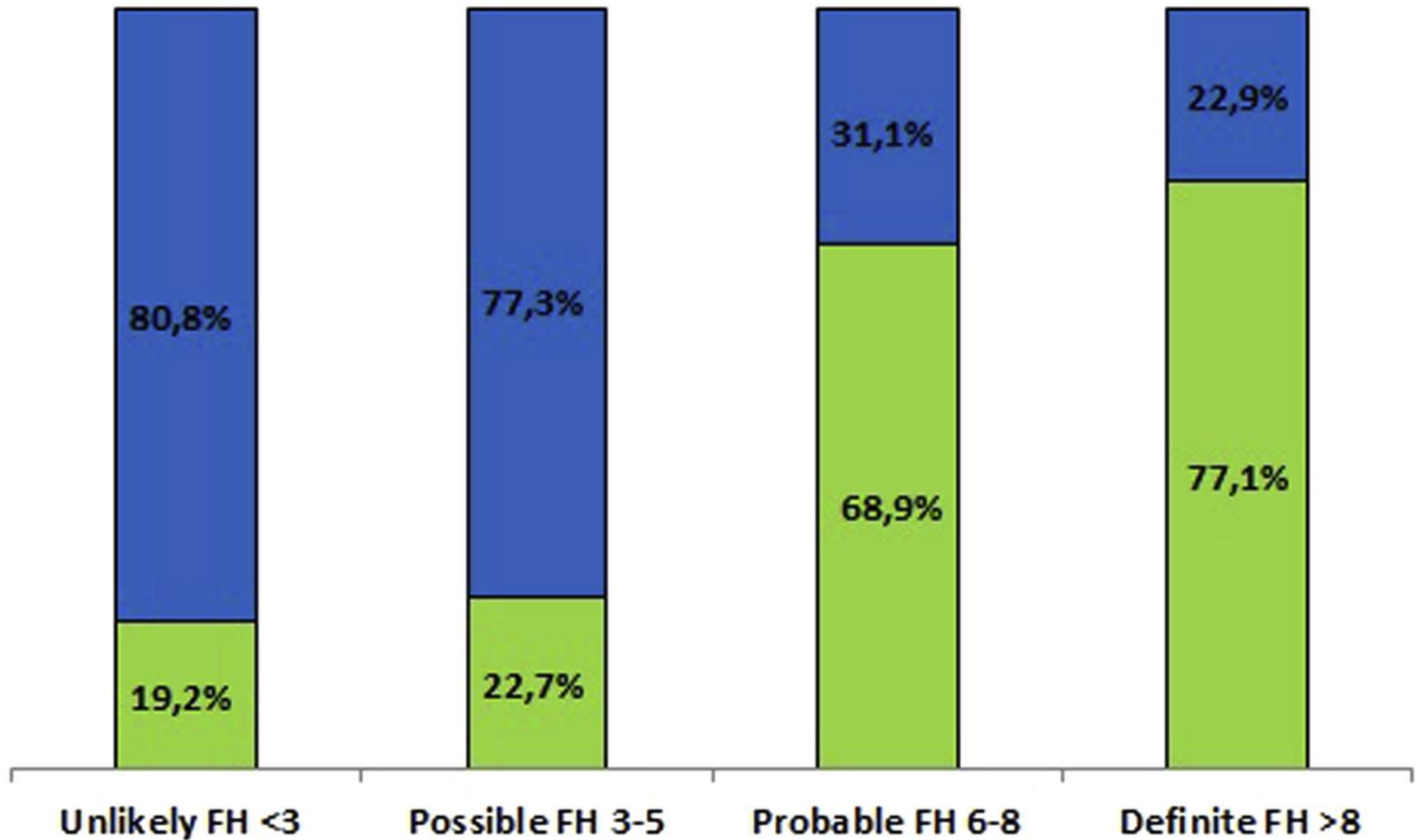
- Nemohlo byť prehodnotené na **definitívnu** dg. FH /nie je pozit. patolog. mutácia + 8 bodov/
- Splnené HOLANDSKÉ (Dutch Lipid Network) diagnostické kritériá heterozygotnej formy FH
- 6 bodov = „**probable**“ FH = **pravdepodobná** FH:
- rodinná anamnéza (1 b): otec ako 45 r. prekonal IM, mama + 62 r. náhle, asi na IM
- osobná anamnéza (2 b): **CABG** - LIMA na RIA off-pump /30.11.2009, 49 r./, ambulantne prekonaný **Q-IM**, EF 35% 06/2009
- hladina LDL cholesterolu (3 b): 06/2009 chol 8,4, **LDL 5,6**, HDL 1,6, Tg 1,8 ... po liečbe /Atoris 80 mg + Ezetrol/: 02/2016 CHOL 2,8, **LDL 1,48**, HDL 1,2, Tg 1,6

2. pacient geneticky potvrdená FH

Muž P.J. 1969, MedPed 320015

- prehodnotené na **definitívnu dg. FH** /+ 8 bodov pozit. patolog. mutácia/: heterozygot c. 1775G-A mutácia (p. Gly592Glu) v LDL receptore
- Splnené HOLANDSKÉ (Dutch Lipid Network) diagnostické kritériá heterozygotnej formy FH
- 6 bodov = „probable“ FH = pravdepodobná FH:
- rodinná anamnéza (1 b): otec + 72 r. "na starobu", matka má 74 r., 2 deti, 6 súrodenci, **brat ako 41 r. prekonal 1x IM, + 56 r. na 3x IM**
- osobná anamnéza (2 b): **NSTEMI** prednej steny 04/2015 /46 r./, **PCI na RIA /29.4.2015/ + PCI na RIM + PCI na RCX /17.12.2015/**
- hladina LDL cholesterolu (3 b): 12/2010 chol 8,06, **LDL 5,65**, HDL 1,4, Tg 0,85 .. po liečbe /Sortis 80 mg+Ezetrol/: 22.1.2016 chol 5,13, **LDL 3,68**, HDL 1,48, Tg 0,97

Dutch skóre a pozitívna genetika FH



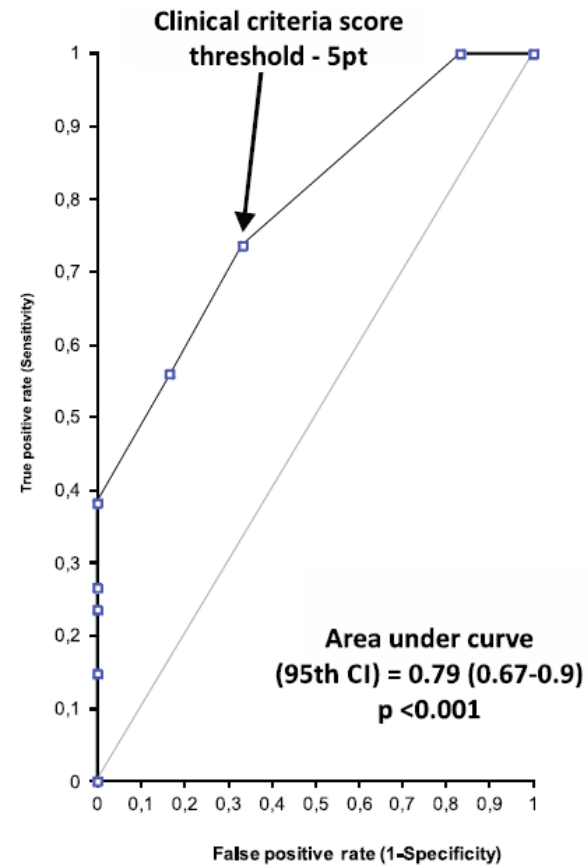
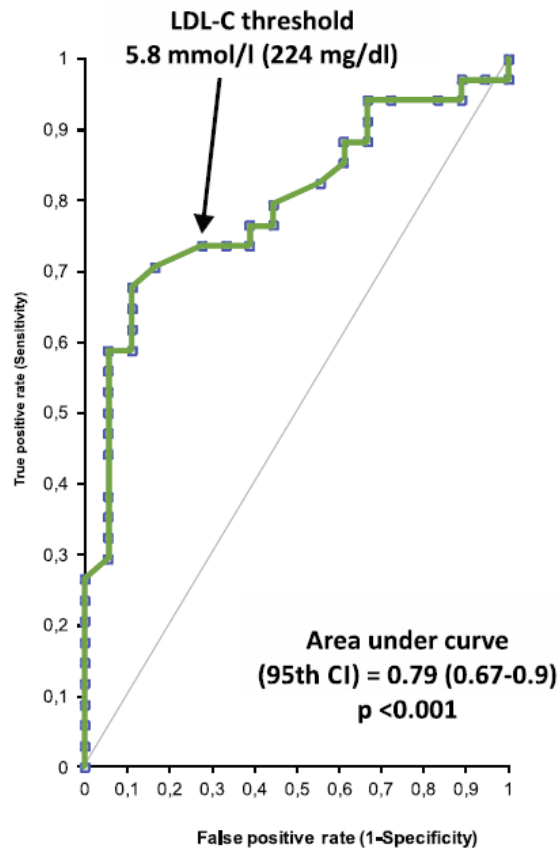
Grenkowitz T et al. Clinical characterization and mutation spectrum of German patients with familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 253, 88-93 (October 2016)

Modifikácia Dutch kritérií v Poľsku

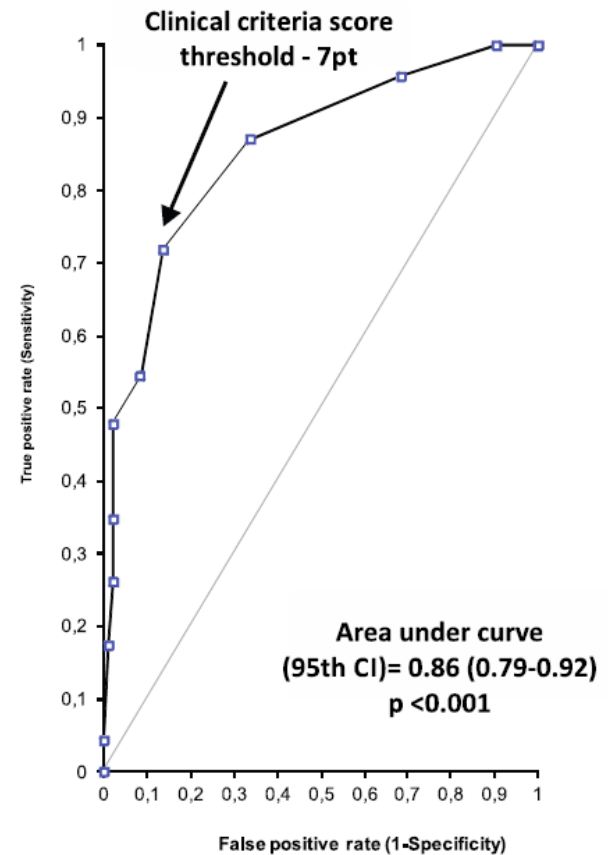
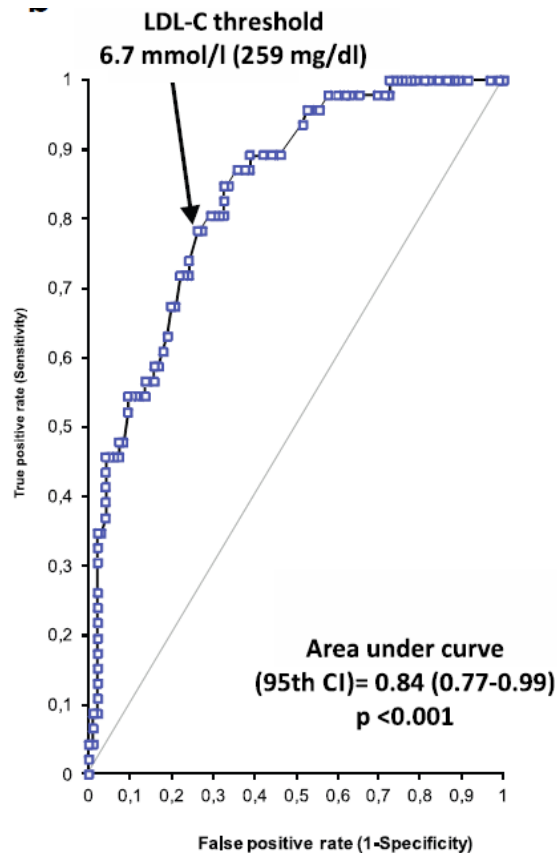
- **LDL thresholds** geneticky potvrdenej FH
5.79 mmol/l vo veku <40 rokov
6.7 mmol/l starších ako **≥40** rokov.
- **clinical score threshold** pre pozitivitu genetiky FH
5 bodov vo veku <40 rokov
7 bodov starších ako **≥40** rokov.

Mickiewicz A et al. Atherosclerosis 2016; 249:52-8. Efficacy of clinical diagnostic criteria for familial hypercholesterolemia genetic testing in Poland.

FH menej ako 40 rokov v Poľsku



FH menej nad 40 rokov v Poľsku



Modifikácia Dutch kritérií (Wales)

1st/2nd degree relative:

- | | |
|--|---|
| • known with premature (<60yrs) CHD | 1 |
| • known with premature (<45yrs) CHD | 2 |
| • known with LDL-C > 4.9 mmol/l (or total chol > 7.5 mmol/l) | 1 |
| • <18 yrs with LDL-C > 4.0 mmol/l (or total chol > 6.7 mmol/l) | 2 |

Please specify relation to index case

- | | |
|---|---|
| • Tendon xanthomata (in patient or 1st/2nd degree relative) | 6 |
| • Premature corneal arcus (no score for arcus senilis) | 4 |

- | | |
|--|---|
| • Patient with premature CHD (<45 yrs) | 4 |
| • Patient with premature CHD (<50 yrs) | 3 |
| • Patient with premature CHD (<60 yrs) | 2 |
| • Patient with premature (<60yrs) strokes and/or peripheral vascular disease | 1 |

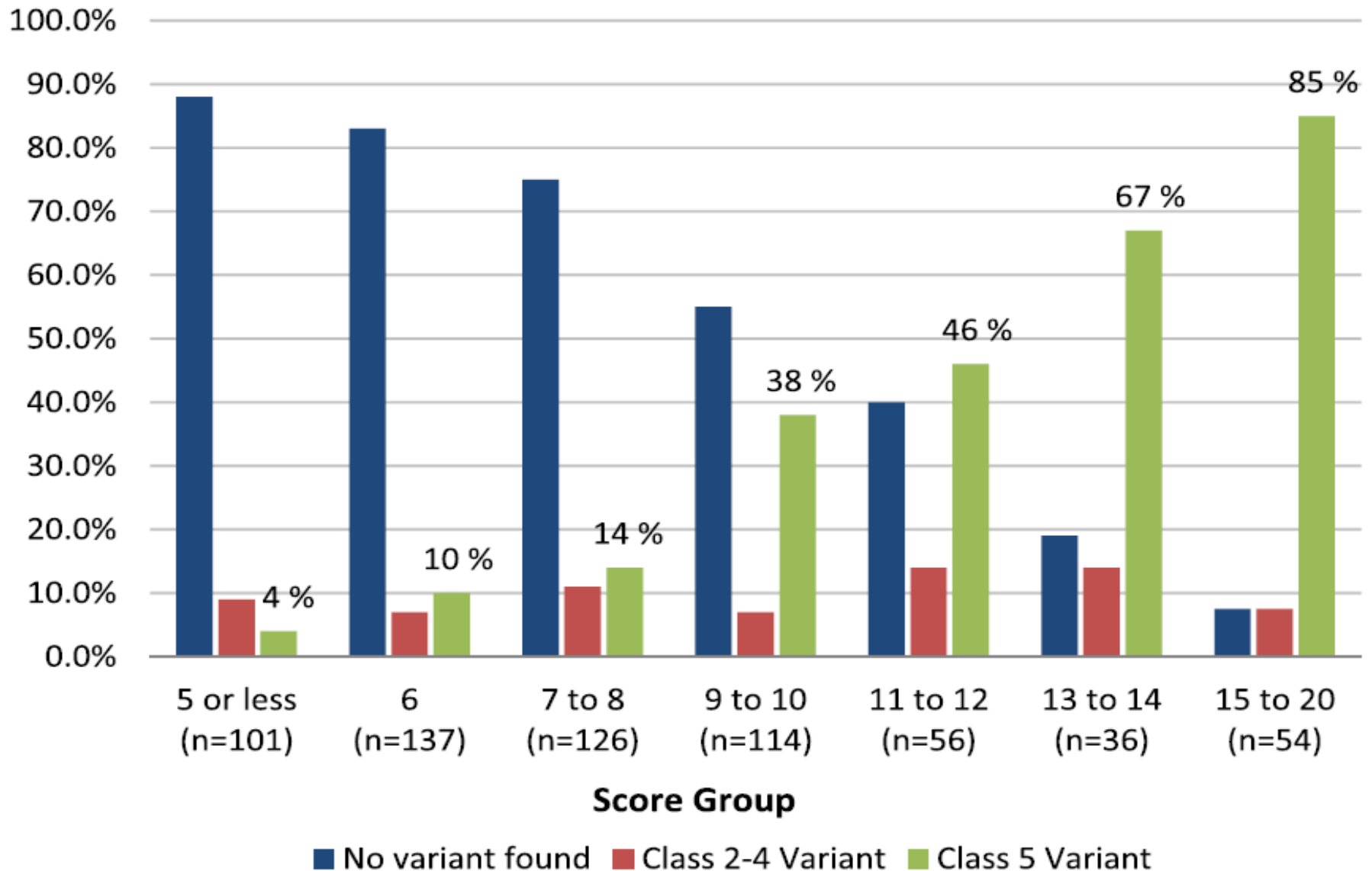
- | | |
|--------------------|---|
| • LDL-C $\geq$ 8.5 | 8 |
| • LDL-C 6.5–8.4 | 5 |
| • LDL-C 5.0–6.4 | 3 |
| • LDL-C 4.0–4.9 | 1 |

If untreated LDL- C values are unobtainable see attached sheet (Correction Factor Table) and calculate estimated value.

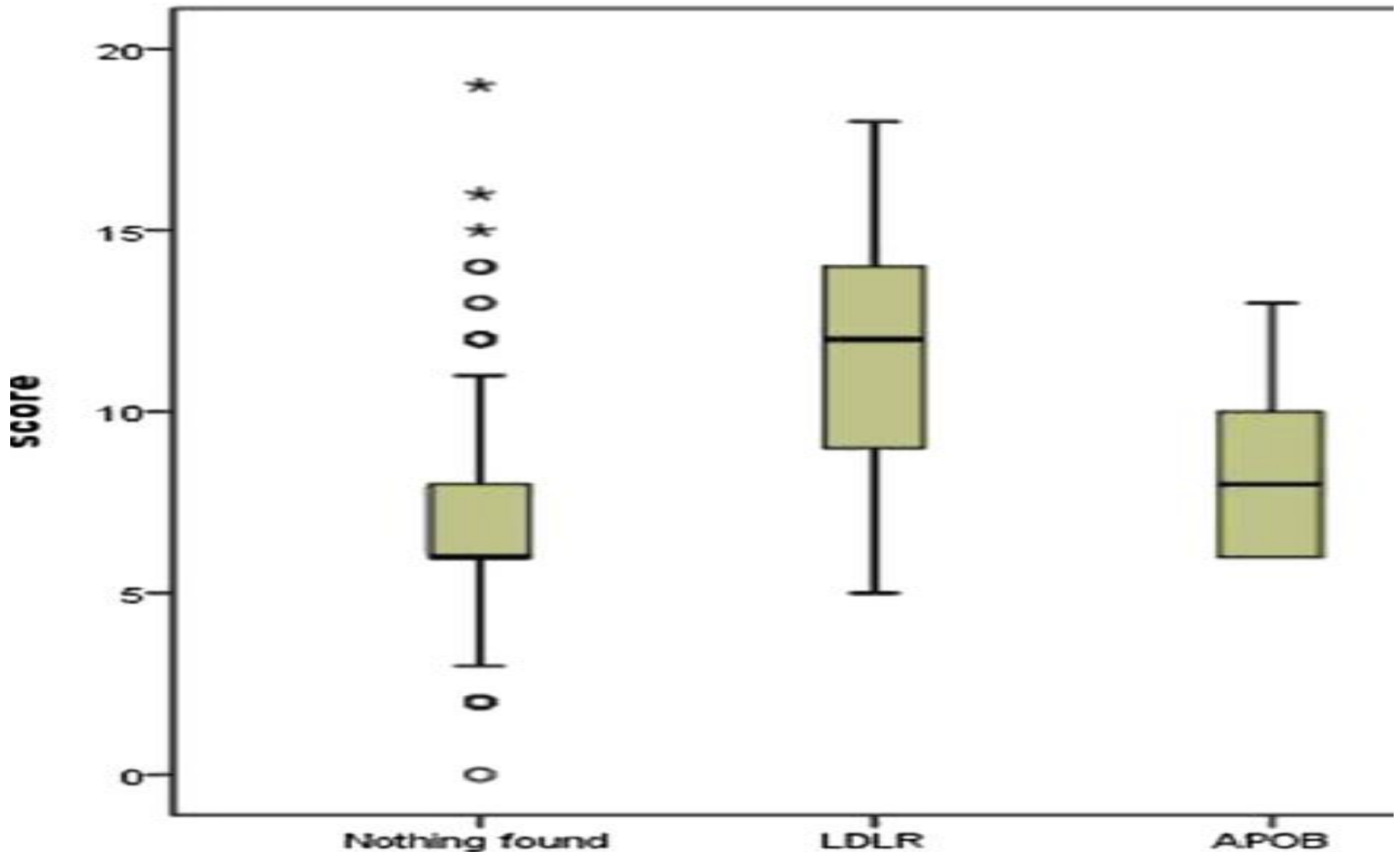
- | | |
|---------------------------|---------|
| • Triglyceride 2.5–3.4 | Minus 2 |
| • Triglyceride 3.5–4.9 | Minus 3 |
| • Triglyceride $\geq$ 5.0 | Minus 4 |

Please record in the narrative box any 2° causes that predispose to raised triglycerides, e.g. diabetes.

Modifikácia Dutch kritérií (Wales)



Modifikácia Dutch kritérií (Wales)

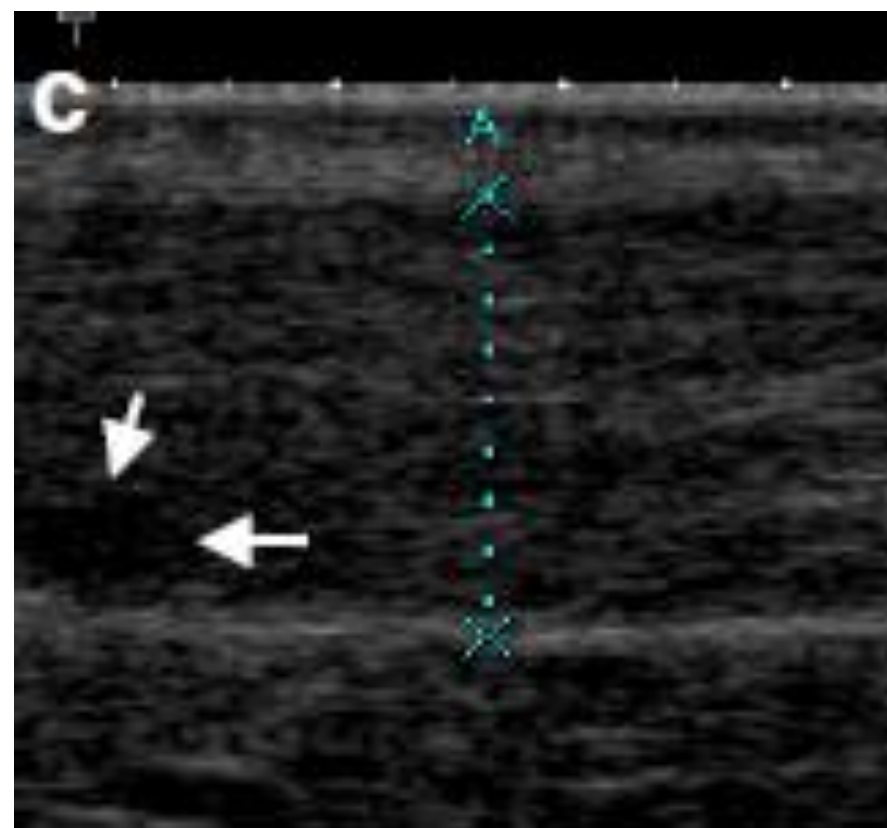
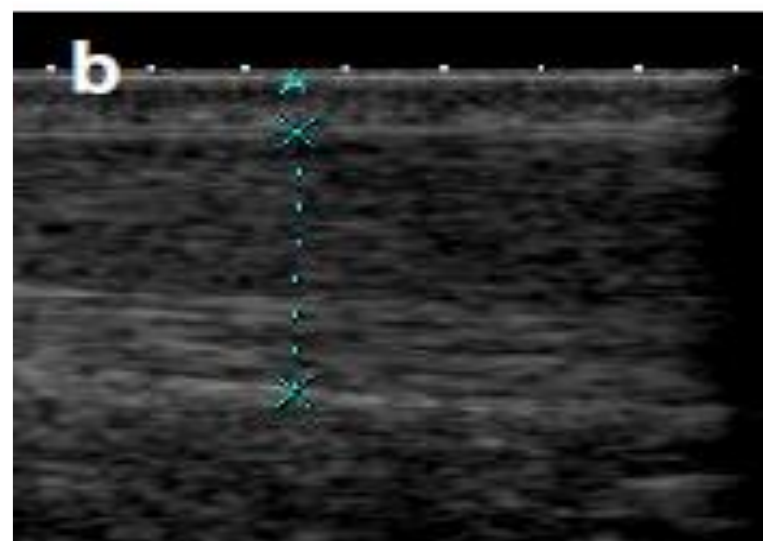
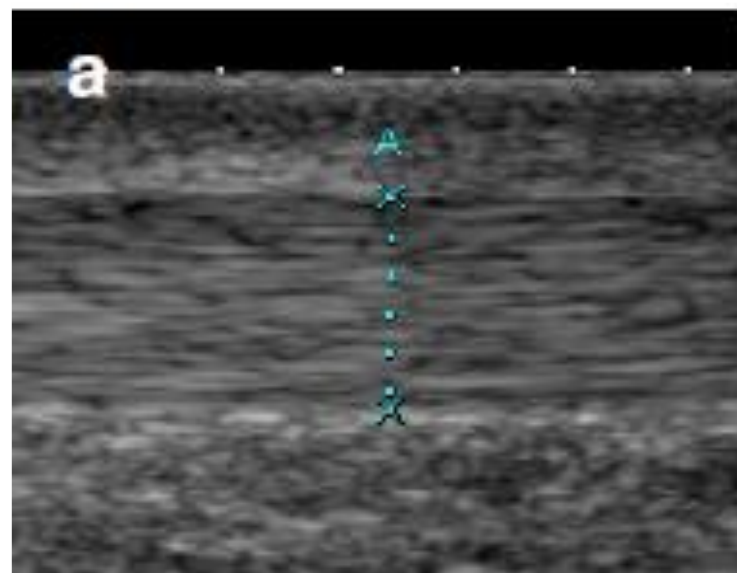


Circles and stars represent outliers (>1.5 IQR) and extreme outliers (>3 IQR)

Šľachové xantómy

- Výskyt **xantómov** je patognomickým fyzikálnym nálezom pri FH (**6 b** podľa Dutch kritérií FH).
- *V našej ambulancii sme začali rutinne vykonávať **ultrazvukové vyšetrenie Achillovej šľachy**, ktoré umožňuje lepšie odhalenie xantómov aj pri statínovej liečbe.*
- Súčasne pomáha odlíšiť monogénovu FH od polygénovej hyperCHOL (pre FH svedčí hrubšia šľacha spolu s xantomatóznou echogenitou).

- **1. hrúbka Aš:** v mieste maximálneho zhrubnutia
- **2. echoštruktúra Aš podľa 3 kategórií:**
 - a) **normálna** - zachovaná fibrilárna štruktúra s normálnou hrúbkou;
 - b) **difúzna** – zhrubnutá, ale vo vonkajších vrstvách došlo k strate fibrilárnej štruktúry (avšak vo vnútorných vrstvách je zachovaná);
 - c) **xantomatózna** - charakteristické výraznejšie zhrubnutie a úplné vymiznutie fibrilárnej štruktúry a/alebo prítomnosťou jednej, či viacerých echolucentných zón, ktoré predstavujú lokálnu depozíciu cholesterolu



Hrúbka AŠ odlíši FH od polygénovej príčiny

- Thickness **thresholds** for FH 80% specificity
5.3 a 5.7 mm u mužov 45 a 50 ročných
4.8 a 4.9 mm u žien 45 a 50 ročných

Junyent M et al. The Use of Achilles Tendon Sonography to Distinguish Familial Hypercholesterolemia from Other Genetic Dyslipidemias. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25;2203-2208



Záver

- ✓ Analýza slovenského registra MED-PED ukázala, že pre istú dg FH je potrebné **modifikovať DLNC** a to predovšetkým bodové ohodnotenie hladiny LDL-C
- ✓ Platí to najmä pre kardiologické ambulancie.

Ďakujeme za pozornosť.

