



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Is opsporing en behandeling van familiale hypercholesterolemie geïndiceerd bij kinderen ?

Bakker, H.D.; Wiegman, A.; Defesche, J.C.; Kastelein, J.J.P.

Published in:
Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Bakker, H. D., Wiegman, A., Defesche, J. C., & Kastelein, J. J. P. (1997). Is opsporing en behandeling van familiale hypercholesterolemie geïndiceerd bij kinderen ? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141, 2548-2551.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <http://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

- ¹³ Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, Johnson JA, Yeatman L, Wang XM, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-7.
- ¹⁴ Corsini A, Mazzotti M, Raiteri M, Soma MR, Gabbiani G, Fumagalli R, et al. Relationship between mevalonate pathway and arterial myocyte proliferation: in vitro studies with inhibitors of HMG-CoA reductase. *Atherosclerosis* 1993;101:17-25.
- ¹⁵ Scandinavian Simvastatin Survival Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995;345:1274-5.
- ¹⁶ Verheugt FWA. Het openhouden van coronaire omleidingen: waarom moeilijk als het ook makkelijk kan? *Ned Tijdschr Geneeskd* 1993;137:1645-6.

- ¹⁷ Thompson GR, Hollyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995;6:386-8.
- ¹⁸ Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjeldshus J, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996;156:2085-92.
- ¹⁹ Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:933-40.

Aanvaard op 23 september 1997

Is opsporing en behandeling van familiale hypercholesterolemie geïndiceerd bij kinderen?

H.D.BAKKER, A.WIEGMAN, J.C.DEFESCHE EN J.J.P.KASTELEIN

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een autosomaal dominant overervende aangeboren stofwisselingsziekte, die predisponeert voor vroegtijdige atherosclerose. Het onderliggende defect, een mutatie in het gen dat codeert voor de 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterolreceptor, veroorzaakt reeds op de kinderleeftijd verhoogde concentraties van LDL-cholesterol en totaalcholesterol in het plasma. De prevalentie van de heterozygote vorm van FH werd tot voor kort geschat op 1:500 en FH is hiermee de meest voorkomende dominant erfelijke stofwisselingsziekte bij de mens,¹ maar er zijn aanwijzingen dat de aandoening frequenter voorkomt in Nederland.² FH is een moleculair heterogene aandoening, waarbij wereldwijd thans meer dan 300 mutaties in het LDL-cholesterolreceptorgen zijn beschreven.^{3,4} Een andere aandoening die gepaard gaat met een erfelijk verhoogde cholesterolconcentratie is familiair defect apolipoproteïne B100 (FDB), waarbij het klinische beeld niet te onderscheiden is van dat van FH.⁵ Beide aandoeningen worden gekenmerkt door vroeg optredende, ernstige atherosclerose met als gevolg coronaire hartziekte op jonge leeftijd, soms al vóór het bereiken van de 30-jarige leeftijd. Behalve door een positieve familieanamnese voor hart- en vaatziekten wordt FH gekenmerkt door xanthomen aan de achillespezen en de strekpezen van handen en voeten, een arcus lipoides corneae en xanthelasmata. Bij kinderen met FH ontbreken deze klinische verschijnselen meestal.

Men kan denken aan FH bij kinderen, indien de serumconcentraties totaalcholesterol en LDL-cholesterol boven het 95e percentiel voor geslacht en leeftijd liggen, in combinatie met het vóórkomen van FH bij één ouder.

Zie ook de artikelen op bl. 2539, 2543, 2545 en 2551.

Als men voor de diagnostiek bij kinderen in een FH-familie uitsluitend op de cholesterolconcentratie afgaat, zou het aantal fout-negatieve diagnoses aanzienlijk zijn.⁶ De over de tijd variabele expressie van FH en het frequent vóórkomen van een verhoogde LDL-cholesterolconcentratie in de algemene bevolking maken de diagnose 'FH' bij kinderen soms lastig.

De huidige behandeling van kinderen met FH bestaat uit verbetering van het algehele risicoprofiel voor atherosclerose, waarbij het verlagen van de LDL-cholesterolspiegel het belangrijkste is. Een vetbeperkt dieet doet de cholesterolspiegel in het bloed met 10-15% dalen, terwijl een verdere verlaging van 15% bereikt kan worden door het geven van galzuurbindende harsen. De onlangs geïntroduceerde hydroxymethylglutaryl-coënzym-A (HMG-CoA)-reductaseremmers (cholesterolsyntheseremmers) vormen momenteel de belangrijkste middelen voor de behandeling van hypercholesterolemie bij volwassenen, maar ze worden zeer zelden op de kinderleeftijd voorgeschreven, aangezien ze slechts voor gebruik op volwassen leeftijd zijn geregistreerd. Omdat sluitende diagnostiek mogelijk is en omdat coronaire hartziekten vroeg en soms zeer vroeg in de familie kunnen voorkomen, zouden kinderen met FH al vanaf jonge leeftijd behandeld kunnen worden.

Indien het belang van een dergelijke vroege opsporing groter zou worden, neemt eveneens de noodzaak tot opsporing toe. De vraag of tot een actievere opsporing van kinderen met FH zou moeten worden overgegaan, kan pas beantwoord worden door eerst de vraag te stellen of behandeling, en dan vooral met HMG-CoA-reductaseremmers, geïndiceerd is vóór het bereiken van de volwassen leeftijd. De uitkomsten van klinisch wetenschappelijk onderzoek, noodzakelijk voor het beantwoorden van deze vraag, zijn niet voorhanden.

Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Dr.H.D.Bakker en A.Wiegman, kinderartsen.

Academisch Medisch Centrum, afd. Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam.

Ir.J.C.Defesche, moleculair bioloog; dr.J.J.P.Kastelein, internist.

Correspondentieadres: dr.H.D.Bakker.

Het LDL-cholesterolreceptorgen is gelokaliseerd op het onderste deel van de korte arm van chromosoom 19 op de banden p13.1 tot p13.3. Het locus omvat 45.000 basenparen of 45 kilobasen en bevat 18 exonen en 17 intronen. Moleculair-biologisch onderzoek gedurende de laatste jaren heeft aangetoond dat FH niet veroorzaakt wordt door één, maar door verschillende mutaties van het LDL-cholesterolreceptorgen.^{3 4}

Onderzoek bij Nederlandse patiënten met FH laat zien dat in ons land een groot aantal mutaties voorkomt. In een groep van 150 kinderen met de klinische diagnose 'FH' (op basis van de familieanamnese en een hoge LDL-cholesterolconcentratie) werd bij meer dan 70% een mutatie van het LDL-cholesterolreceptorgen gevonden; het totaal in Nederland ontdekte mutaties is nu opgelopen tot 58.⁷ Dit houdt in dat bij 30% van de kinderen met FH de diagnose (nog) niet gesteld kan worden door het aantonen van een defect van het LDL-cholesterolreceptorgen en dat de clinicus in die gevallen dus moet afgaan op de familieanamnese en de lipoproteïneconcentratie.

Een puntmutatie in exon 9 van het LDL-cholesterolreceptorgen, die bij 15% van de FH-gevallen in Zuid-Afrika voorkomt, werd in 1,6% van de Nederlandse FH-populatie aangetoond.⁸

De recentelijk beschreven nieuwe aandoening met FH-achtig fenotype, FDB, is een eveneens dominant overervende ziekte. FDB wordt gekarakteriseerd door een verminderde affiniteit van LDL-cholesterol voor de LDL-cholesterolreceptor en wordt veroorzaakt door een puntmutatie in exon 26 van het gen dat codeert voor apolipoproteïne B. In Nederland wordt deze aandoening ook gevonden en klinisch kan FDB niet worden onderscheiden van FH wanneer men afgaat op uiterlijke symptomen en lipoproteïnespectra.⁵ Voor kinderen geldt echter dat FDB een wat mildere aandoening is dan FH en een minder ernstig verhoogde LDL-cholesterolconcentratie veroorzaakt.⁹

VROEGE ATHEROSCLEROSE

Ofschoon de klinische gevolgen van atherosclerose bij FH meestal tot uiting komen op volwassen leeftijd, begint de atherogenese al op zeer jonge leeftijd. De vroegste afzetting van cholesterol, in de vorm van 'fatty streaks', begint in de aorta rond de leeftijd van 3 jaar en in de coronairarteriën op de leeftijd van 10 jaar.^{10 11} Er bestaat een statistisch significante relatie tussen de aanwezigheid van risicofactoren en het ontstaan van atherosclerose in de coronairarteriën en de aorta, zoals gezien wordt bij autopsieonderzoeken van jongvolwassenen.¹² Een aantal prospectieve onderzoeken heeft een verband aangetoond tussen een verhoogde cholesterolspiegel bij adolescenten en het risico van coronaire hartziekten op latere leeftijd.¹³

Voor het aantonen van vroege afwijkingen aan de arteriën zijn recentelijk niet-invasieve diagnostische methoden ontwikkeld, te weten de meting van de intima-mediadikte van de A. carotis interna en de A. femoralis

door middel van echografie. Kinderen met FH blijken een dikker intima-mediacomplex in de Aa. carotides internae en de Aa. femorales te bezitten wanneer dit wordt vergeleken met dat van gezonde controlepersonen van dezelfde leeftijd en hetzelfde geslacht.^{14 15}

Onlangs is vastgesteld dat jonge kinderen met FH geen vaatverwijding vertonen bij een toename van de bloedstroom in de A. brachialis, terwijl dit bij gezonde kinderen eigenlijk altijd optreedt.¹⁶⁻¹⁸ Deze afwijking kan men al constateren voor de aanwezigheid van atherosclerotische plaques kan worden aangetoond.

BEHANDELING

In principe verschilt de huidige behandeling van kinderen met FH niet veel van die bij volwassen FH-patiënten bij wie de verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie centraal staat. Hoewel dieetadviezen niet altijd goed worden opgevolgd, blijven deze, met als doel een LDL-cholesterolverlaging, belangrijk bij de behandeling van FH. Kinderen met FH dienen vroeg te beginnen met een verandering van hun eetgewoonten, waarbij in principe hetzelfde dieet als de ouders kan worden gevolgd en waarbij wordt gestreefd naar een maximale vetinname van 30% van de totale energiebehoefte, met een evenredige verdeling over de verzadigde en enkelvoudig en meervoudig onverzadigde vetzuren (1:1:1). Een te streng vetbeperkend dieet is bij kinderen niet verstandig en vitamine-, ijzer- en andere deficiënties moeten worden voorkomen.

Behalve met een dieet worden kinderen met FH in veel gevallen, zeker bij sterk verhoogde LDL-cholesterolconcentraties, ook met galzuurbindende harsen behandeld. Galzuurbindende harsen als colestyramine en colestipol zijn niet-resorbeerbare basische polyanionen die de enterohepatische kringloop van galzuren onderbreken. Normaal wordt 95% van de galzuren gereabsorbeerd, maar door galzuurbindende harsen wordt dit verminderd tot ongeveer 10%, waardoor de intracellulaire cholesterolvoorraad in de lever afneemt. Hierdoor stijgt de productie van LDL-cholesterolreceptoren en kan de levercel meer LDL-deeltjes opnemen, waardoor de LDL-concentratie in het plasma daalt. Galzuurbindende harsen zijn de enige geneesmiddelen die in ons land voor de behandeling van hypercholesterolemie bij kinderen zijn geregistreerd, maar steatorroe en malabsorptie, met als gevolg deficiënties van in vet oplosbare vitaminen, ijzer en foliumzuur, kunnen voorkomen.¹⁹ De combinatie van een cholesterolarm dieet met galzuurbindende harsen is redelijk effectief,²⁰ maar het langetermijneffect van dieet in combinatie met deze middelen is weinig bekend, omdat de motivatie tot langdurige inname vaak ontbreekt; het enthousiasme over deze vorm van cholesterolverlagende therapie is bij de auteurs dan ook zeer gering.

HMG-CoA-reductaseremmers zijn nu de effectiefste geneesmiddelen om de LDL-cholesterolconcentratie te doen verminderen; bij een dosering van 10-40 mg per dag kan een maximale daling van de LDL-cholesterolconcentratie bereikt worden van 45%.²¹ Tot nu toe is maar een klein aantal onderzoeken bekend waarin het

effect van deze middelen bij kinderen is nagegaan.^{19 22} Kort geleden onderzochten wij het effect van pravastatine bij 72 kinderen met FH, in de leeftijd van 8-16 jaar, in een placebogecontroleerd dubbelblind onderzoek. De opzet was het kortetermijneffect, de veiligheid en de tolerantie van verschillende doseringen pravastatine te onderzoeken bij kinderen die daarvoor onvoldoende reageerden op dieet of op dieet in combinatie met galzuurbindende middelen. Het middel werd uitstekend getolereerd, zonder belangrijke bijverschijnselen. Een daling van de LDL-cholesterolconcentratie van 33% werd bereikt in de groep die 20 mg pravastatine gebruikte, terwijl geen significante daling van de LDL-cholesterolconcentratie in de placebogroep optrad.²³

CONCLUSIE

Bij FH begint de atherogenese op zeer jonge leeftijd en er is een duidelijk verband tussen de ernst van de vaatafwijkingen en de hoogte van de LDL-cholesterolconcentratie.^{10 12}

Gezien het sterk verhoogde risico voor coronaire hartziekte op jonge leeftijd in een aantal families met FH, zijn wij van mening dat men met de medicamenteuze behandeling bij kinderen uit deze families met FH in zijn algemeenheid niet kan wachten tot de 21-jarige leeftijd bereikt is. Een leeftijdsgrens voor behandeling zou per familie kunnen verschillen, afhankelijk van het tijdstip en de presentatie van de ziekte (ook plotselinge dood kan voorkomen).²⁴

Behandeling met cholesterolsyntheseremmende middelen bij volwassenen verlaagt de mortaliteit zowel bij de primaire als bij de secundaire preventie van hart- en vaatziekten.^{25 26} Toch was de afname van cardiovasculaire sterfte in deze onderzoeken zelden groter dan 35% en is er wat te zeggen voor het idee om cholesterolverlaging na te streven voordat ernstige morfologische schade aan arteriën is ontstaan, die bij FH-patiënten reeds op jongvolwassen leeftijd plaatsvindt.

Verdikking van het intima-mediacomplex en niet-functionerend endotheel zijn vroege bevindingen bij atherosclerose en als kan worden aangetoond dat deze verschijnselen reversibel zijn, ontstaat er een belangrijk argument om reeds op jonge leeftijd met cholesterolverlagende therapie te beginnen. Behalve de familieanamnese en de mate van LDL-cholesterolverhoging zouden ook deze verschijnselen belangrijk kunnen zijn als beslist moet worden voor welke kinderen met FH op jonge leeftijd cholesterolverlagende middelen voorgeschreven kunnen worden.

ABSTRACT

Is detection and treatment of familial hypercholesterolaemia in children indicated? – Familial hypercholesterolaemia (FH) is a congenital metabolic disorder predisposing to severe atherosclerosis resulting in coronary heart disease sometimes even at early adult age. Children with FH lack the stigmata at physical examination and measuring the cholesterol level does not always enable the clinician to make the diagnosis. In about 70% of the cases, the diagnosis of FH in childhood can be made by means of molecular-biological examination, by demonstrating

the underlying defect of the LDL cholesterol receptor gene. In the remaining cases, the combination of the positive family history for cardiovascular diseases and increased total cholesterol and LDL cholesterol levels should suggest the diagnosis of FH. Pharmaceutical agents inhibiting the cholesterol synthesis have been researched very little in children and are not registered in the Netherlands. Nevertheless, drug treatment of children with FH is advisable because of the better possibilities to make a definite diagnosis and the early occurrence of coronary heart disease. If this treatment were indicated before patients reach adult age, the question arises whether screening for FH of children in families in which this disorder prevails, should not be promoted more strongly.

LITERATUUR

- 1 Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited disease. 7th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1995:1981-2030.
- 2 Tuzgöl S, Ree MA van de, Defesche JC, Lansberg PJ, Kastelein JJP. Een onderzoek naar het voorkomen van familiale hypercholesterolemie in vier huisartsenpraktijken. Ned Tijdschr Geneeskd [ter perse].
- 3 Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. Human Mutat 1992;1:445-66.
- 4 Day INM. The low-density lipoprotein receptor (LDLR) gene in familial hypercholesterolemia. WEB-site with mutation catalogue (1997):<http://www.ucl.ac.uk/fh>.
- 5 Defesche JC, Pricker KL, Hayden MR, Ende BE van der, Kastelein JJ. Familial defective apolipoprotein B-100 is clinically indistinguishable from familial hypercholesterolemia. Arch Intern Med 1993;153:2349-56.
- 6 Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Leppert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. Am J Cardiol 1993;72:171-6.
- 7 Defesche JC, Lombardi MPR, Kamerling SWA, Havekes LM, Kastelein JJP. Heterogeneity of LDL-receptor mutations in Dutch familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1997;130:S10.
- 8 Defesche JC, Diermen DE van, Lansberg PJ, Lamping RJ, Reymer PWA, Hayden MR, et al. South African founder mutations in the low-density lipoprotein receptor gene causing familial hypercholesterolemia in the Dutch population. Hum Genet 1993;92:567-70.
- 9 Pimstone SN, Defesche JC, Clee SM, Bakker HD, Hayden MR, Kastelein JJP. Differences in the phenotype between children with familial defective apolipoprotein B100 and familial hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:741-7.
- 10 Kwaterovich jr PO. Pediatric implications of heterozygous familial hypercholesterolemia. Arteriosclerosis 1989;9(1 Suppl):I111-20.
- 11 Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis 1989;9(1 Suppl):I19-32.
- 12 Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentrations and smoking. A preliminary report from the Pathobiological Determinants and Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. JAMA 1990;264:3018-24.
- 13 Berenson GS, Wattigney WA, Tracey RE, Newman 3d WP, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studied at necropsy (The Bogalusa Heart Study). Am J Cardiol 1992;70:851-8.
- 14 Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. Circulation 1993;87(3 Suppl):II56-65.
- 15 Wendelhag I, Wiklund O, Wikstrand J. Atherosclerotic changes in the femoral and carotid arteries in familial hypercholesterolemia. Ultrasonographic assessment of intima-media thickness and plaque occurrence. Arterioscler Thromb 1993;13:1404-11.
- 16 Chowienzyk PJ, Watts GF, Cockcroft JR, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolaemia. Lancet 1992;340:1430-2.

- ¹⁷ Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- ¹⁸ Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest* 1994;93:50-5.
- ¹⁹ Stein EA. Treatment of familial hypercholesterolemia with drugs in children. *Arteriosclerosis* 1989;9(1 Suppl):1145-51.
- ²⁰ Glueck CJ, Mellies MJ, Dine M, Perry T, Laskarzewski P. Safety and efficacy of long-term diet and diet plus bile acid binding resin cholesterol-lowering therapy in 73 children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 1986;78:338-48.
- ²¹ Pedersen TR, Tobert JA. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease: a reappraisal. *Drug Saf* 1996;14:11-24.
- ²² Ducobu J, Brasseur D, Chaudron JM, Deslypere JP, Harvenge C, Muls E, et al. Simvastatin use in children [letter]. *Lancet* 1992; 339:1488.
- ²³ Knipscheer HC, Boelen CCA, Kastelein JJP, Diermen DE van, Groenemeijer BE, Ende A van den, et al. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1996;39:867-71.
- ²⁴ Vandebroucke JP. Screening op familiale hypercholesterolemie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140:944-8.
- ²⁵ Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
- ²⁶ Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

Aanvaard op 20 juni 1997

Opsporing familiale hypercholesterolemie bij kinderen geïndiceerd? Bij uitzondering wel

J.A.GEVERS LEUVEN

De onderste leeftijdsgrens bij het opsporen van hypercholesterolemie in de standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap is 18 jaar.¹ De (herziene) cholesterolconsensus uit 1991 geeft geen ondergrens aan.²

Familiaire hypercholesterolemie (FH)³ neemt een speciale plaats in, omdat het cardiovasculaire risico in bepaalde families buitensporig hoog kan zijn (zie het bericht van Bakker in dit nummer, bl. 2548). Veel familieleden van een probandus met FH weten niet dat de cholesterolconcentratie bij hen sterk verhoogd kan zijn. Nu er een werkzaam middel is om de prognose te verbeteren, lijkt opsporing van volwassenen met FH geen punt van discussie meer. Tegen opsporing van FH in de kinderleeftijd, door onderzoek van bloed, zijn echter bedenkingen aan te voeren. Die zijn gelegen in de onnauwkeurigheden in de opsporing zelf, het dubieuze profijt en de denkbare psychosociale risico's.

ONNAUWKEURIGHEID IN DE OPSPORING

Kinderen met de heterozygote vorm van FH (HtFH) hebben meestal geen uiterlijke kenmerken.³ Opsporing kan alleen door bloedonderzoek geschieden, maar de plasmaconcentratie van het totaal- en het 'low-density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol varieert. Net als de lichaamslengte volgt de plasmacholesterolconcentratie weliswaar een 'spoor' dat kan worden afgezet tegen de leeftijd ('tracking'), maar uit de resultaten van de 'Muscatine study' bleek dat slechts de helft van de kinderen van 8-18 jaar met een cholesterolconcentratie in het bovenste kwartiel ($> P_{75}$) op het 20-30e levensjaar nog steeds in die groep zat.⁴ Ook in een recent Fins onderzoek viel de tracking bij vooral kinderen met een

Zie ook de artikelen op bl. 2539, 2543, 2545 en 2548.

hoge cholesterolconcentratie tegen.⁵ Nu is de serumconcentratie van totaalcholesterol slechts een afspiegeling van die van LDL-cholesterol. Kwiterovich et al. vonden dat 60% van alle kinderen met een totaalcholesterolconcentratie $> P_{95}$ ook een LDL-cholesterolconcentratie had $> P_{95}$.⁶ Deze laatste is een betere indicator voor HtFH dan de totaalcholesterolconcentratie, maar is niet op een betrouwbare manier direct te meten, behalve met behulp van een ultracentrifuge, een dure methode. Met de formule van Friedewald is de LDL-cholesterolconcentratie te schatten. Deze formule luidt: LDL-cholesterolconcentratie = (totaalcholesterolconcentratie) - ('high-density'-lipoproteïne (HDL)-cholesterolconcentratie) - $0,45 \times$ (triglyceride). Bij HtFH geeft de formule een zeer goede schatting, maar het onderscheid tussen HtFH en niet-FH op grond van een LDL-cholesterolwaarde kan toch nog moeilijk zijn. Bij een bekende familie ligt de zaak geheel anders. FH is autosomaal dominant, zodat een enkelvoudige bepaling van de (LDL)-cholesterolconcentratie al in verreweg de meeste gevallen de diagnose kan bevestigen.

Indien gewenst, kan een zuiver onderscheid tussen HtFH en niet-FH gemaakt worden met een 'gouden standaard', namelijk met behulp van DNA-diagnostiek. De hoge plasma-LDL-cholesterolconcentratie bij HtFH komt immers door een genetische afwijking in het LDL-cholesterolreceptorgen. De relevante mutaties zijn tegenwoordig vrij gemakkelijk op te sporen. In de praktijk is screening van DNA-kenmerken van HtFH echter niet eenvoudig, omdat er wereldwijd meer dan 300 mutaties in het gen van de LDL-cholesterolreceptor zijn gevonden, die stuk voor stuk FH kunnen veroorzaken.⁷ Er is

TNO Preventie en Gezondheid, Gaubiuslaboratorium, Postbus 2215, 2301 CE Leiden.

Dr.J.A.Gevers Leuven, arts.