



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Pediatric implications of heterozygous familial hypercholesterolemia

Wiegman, A.

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Wiegman, A. (2003). Pediatric implications of heterozygous familial hypercholesterolemia

General rights

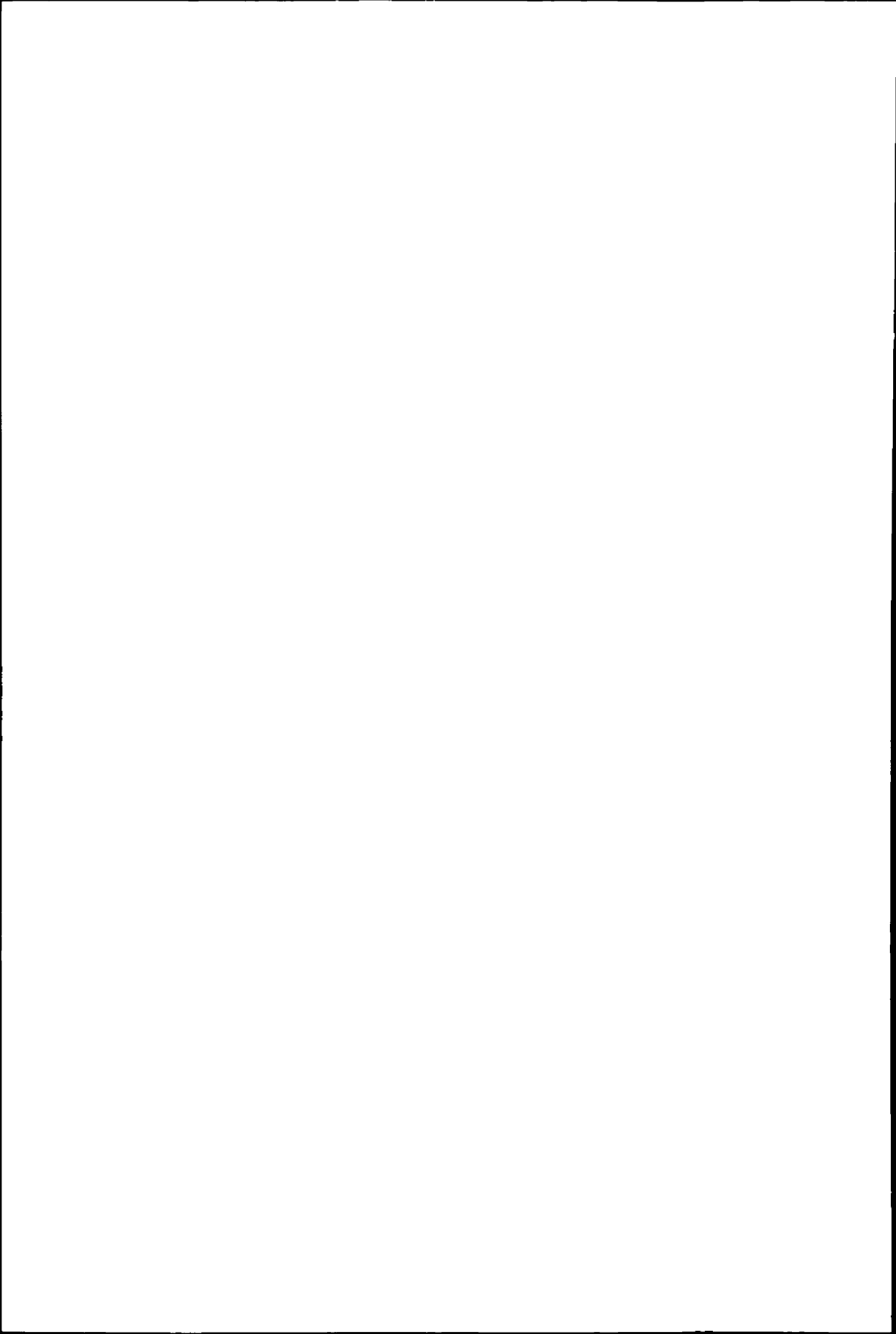
It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

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.

Samenvatting

Deels gepubliceerd in: *Bijblijven* 2003;19:46-50



Familiaire Hypercholesterolemie (FH) op de kinderleeftijd

Hoewel FH één van de meest voorkomende erfelijke aandoeningen in Nederland is - het komt in de heterozygote vorm bij naar schatting 1 op de 400 Nederlanders voor -, is het in kindergeneeskundig Nederland nog steeds een 'ondergeschoven kindje'. Nog veel te vaak hoor je kinderartsen zeggen: 'Laat ze maar eerst door de puberteit komen, dan ziet de internist of cardioloog daarna wel verder'. Dit doet geen recht aan het feit dat tussen het 20^e en 40^e levensjaar de kans op het krijgen van een myocardinfarct 100-voudig is ten opzichte van de rest van de Nederlandse bevolking én aan het feit dat deze aandoening een sluipend begin kent vanaf de geboorte.

Daarom is in december 1989 in het AMC een kinder-lipidenpolikliniek geopend, waar inmiddels bijna 1400 kinderen met een vermoeden op FH zijn onderzocht. In het begin ging het om tientallen kinderen per jaar, momenteel worden er meer dan tweehonderd jongens en meisjes per jaar verwezen. Onder hen bleken acht kinderen de aandoening van beide ouders te hebben geërfd - de homozygote vorm. Zij hebben een LDL cholesterol (LDL-C) van ver boven de 10 mmol/L en lopen gerede kans op het ontwikkelen van een myocardinfarct op de tienerleeftijd. Binnen de families met heterozygote FH blijkt er een grote variatie te bestaan in het tijdstip van optreden van hart- en vaatziekten (HVZ), maar veelal doen deze zich voor voor het 55^e levensjaar bij mannen en voor het 60^e bij vrouwen.

Hengeltjes

Het onderliggende defect van FH is een mutatie in het gen dat codeert voor de LDL receptor in de lever. Hierdoor is het aantal LDL receptoren in de lever gehalveerd en stijgt het LDL-C in het plasma.

Een goede uitleg over de aard van het probleem aan het kind zelf is essentieel voor het welslagen van een eventuele behandeling. Gesteld dat een kind van zijn vader de FH mutatie heeft doorgekregen, dan wordt de erfelijke aandoening als volgt aan hem uitgelegd: 'In je lever zitten hengeltjes die het cholesterol uit je bloed vissen. Nou heb jij evenals je vader één miljoen hengeltjes, terwijl je moeder er twee miljoen heeft. Daardoor wordt het cholesterol minder snel uit je bloed gevist. En dus moet je niet teveel vet tegelijk eten, want dat kunnen die hengeltjes niet aan. Dus geen hele zak chips, maar een schaalpje, en niet iedere dag! Geen reep chocola, maar een stukje; en niet de reep in heel veel stukjes en deze allemaal achter elkaar opeten ...'. Het kind lacht en denkt: 'Dat moet te doen zijn!' Beter een haalbaar dieet voor jaren, dan een streng dieet waar ze in de puberteit van roepen: 'Bekijk het maar!'

Roken en FH: gevaarlijke combinatie

Wanneer het om roken gaat, is het advies aan kinderen dringender. Hoe jong ze ook zijn, de openingsvraag is: 'Hoeveel sigaretten rook je?'. Met grote ogen kijkt de zes-

of zevenjarige je aan en zegt: 'Nul'. De vervolgvraag is logisch: 'Hoeveel ga je later roken?'. Het ontlokte antwoord: 'Ik ga nooit roken' wordt plechtig in de status genoteerd. Deze vraag wordt jaarlijks herhaald, tot grote hilariteit van de kinderen. Bij de kinderen met FH die nog niet begonnen waren met roken (93%), is het gelukt om vrijwel allen van het roken af te houden. Echter, van de 7 % die reeds rookten -de jongste was overigens 9 jaar!-, is het bijna niemand gelukt alsnog te stoppen. De combinatie FH en roken is de slechtst denkbare: meer dan 75 procent van alle ouders die op jonge leeftijd zijn overleden (1 op 10, gemiddelde leeftijd 39 jaar!) of inmiddels een infarct hebben (1 op 3, gemiddelde leeftijd 37 jaar!), waren rokers.

Diagnostiek op jonge leeftijd

Hoofdstuk 2 beschrijft de uitkomsten van 12 jaar kinder-lipidenpolikliniek/AMC. Uit data van meer dan 1000 kinderen blijkt dat slechts 5 % van de kinderen bij lichamelijk onderzoek de typische FH-kenmerken zoals xanthomen (vetophopingen) aan achillespezen, aan strekpezen van handen en voeten, een arcus lipoides corneae (witte ring in de ogen, beginnend op 6 uur) en/of xanthelasmata (gele proppen rond de ogen) vertoont.

FH is het meest nauwkeurig te diagnosticeren door het defect van het LDL receptor gen aan te tonen op het DNA. Helaas is deze methode niet voor iedere arts beschikbaar. Een eenvoudige en voor iedere arts wel beschikbare methode is de bepaling van het LDL-C gehalte in het bloedplasma. Op de kinderleeftijd zijn bij deze aandoening laboratorium uitslagen uitermate betrouwbaar: in een familie met FH geeft bij het kind een LDL-C boven de 3.5 mmol/L een 98% voorspellende kans op aanwezigheid van een LDL receptor mutatie.

Tussen FH families is er een verschil in het risico op HVZ. Om de kinderen die het hoogste risico lopen als eerste in aanmerking te kunnen laten komen voor behandeling, is het belangrijk deze groep vroegtijdig te identificeren. De data tonen aan dat FH kinderen met een ernstig verhoogd LDL-C, lipoproteïn (a) en/of sterk verlaagd high-density lipoproteïn cholesterol (HDL-C), uit families komen waar zich de meeste HVZ voordoen. Op basis van deze gegevens kunnen deze kinderen tot de hoogrisicogroep worden gerekend.

In *hoofdstuk 3* worden twee onderzoeken beschreven, allereerst bij 450 kinderen met FH die geen verwanten van elkaar zijn en vervolgens bij 154 paren van verwante kinderen met FH (zelfde gezin), om bij de interpretatie van de gegevens bepaalde vertroebelende factoren uit te schakelen. Meisjes bleken een hoger LDL-C te hebben dan jongens. Bij meisjes bleef het HDL-C met de leeftijd toe te nemen, bij jongens bleef deze gelijk. Uit het paren onderzoek bleek het apolipoproteïne E genotype een belangrijke voorspeller voor het HDL-C (het zogenaamde stofzuiger cholesterol): een

e4 allel geeft gemiddeld een 0.15 mmol/L lager HDL-C. Bijna één op de vijf kinderen heeft een e4 allel, wat voor hen dus ongunstig is.

De heterogeniteit van het cardiovasculair risico bij kinderen met FH

Zoals eerder al wordt beschreven is het onderliggende defect van FH een mutatie in het gen dat codeert voor de LDL receptor in de lever, hierdoor is het aantal LDL receptoren in de lever gehalveerd en het LDL-C in het plasma verhoogd. Bekende mutaties in Nederland zijn: de 'N543H + 2393del9' mutatie, voornamelijk voorkomend in West Friesland, als relatief mild te boek staand (leeftijd tussen 50 en 65 aanleiding tot een myocardinfarct); het stopcodon 'W23X' die vooral in Friesland en Groningen voorkomt en als agressief te boek staat (veel hartproblemen tussen 25^e en 50^e jaar); de '1359-1' of ook wel Brabant mutatie die, evenals de '313+1 / 313+2' mutatie die met name in Gelderland wordt waargenomen, in de leeftijd tussen 35 en 55 jaar slachtoffers voor zich lijkt op te eisen. In hoofdstuk 4 worden 75 verschillende soorten mutaties van de LDL receptor beschreven die bij 645 kinderen met moleculair bewezen FH zijn gevonden, in te delen in zes klassen. Draggers van zogenaamde nul-allelen bleken hogere LDL-C waarden te hebben dan draggers van defecten met nog enige rest-activiteit, maar dit kwam niet tot uitdrukking in een eerder ontwikkelen van HVZ. Wel bleek inderdaad de West Friese mutatie, een gedeeltelijk transport defect, significant later HVZ te ontwikkelen dan de overige mutaties. Andere familiefactoren lijken een belangrijke rol te spelen. Hiernaar wordt op dit moment nog onderzoek verricht.

Atherosclerose op jonge leeftijd

Het proces van atherosclerose bij FH-patiënten start reeds vroeg, maar blijft vaak lang onopgemerkt. Verschillende diagnostische methoden zijn ontwikkeld om vroegtijdige atherosclerose op te sporen. Deze zijn beschreven in *hoofdstuk 5*. Vergelijk je de resultaten op volwassen leeftijd, dan zie je dat mensen met FH al op hun veertigste een vaatwanddikte (intima-media thickness (IMT)) bereiken die normaal is voor gezonde mensen van tachtig. Uit een studie onder meer dan 200 kinderen met FH (*hoofdstuk 6*) blijkt dat bij hen de IMT van de carotiden reeds groter is dan bij gezonde broertjes en zusjes van een zelfde leeftijd. Vroegtijdig ingrijpen lijkt dus geboden!

Statines en kinderen

Ingrijpen kan bijvoorbeeld met galzuurbindende harsen; dit zijn weliswaar de enige geneesmiddelen die voor de behandeling van hypercholesterolemie bij kinderen zijn geregistreerd, maar vanwege hun bijwerkingen zijn zij allesbehalve populair.

Statines zijn bij volwassenen nu de meest effectieve geneesmiddelen om het LDL-C omlaag te krijgen: bij een dosering van 10 tot 80 mg per dag kan een maximale daling

bereikt worden van 55% bij volwassenen. Omdat cholesterol een precursor is voor de geslachtshormonen, komt uiteraard de vraag naar voren of statines veilig zijn voor kinderen die immers nog in de groei en ontwikkeling zijn.

Allereerst beschrijven we in *hoofdstuk 7* een onderzoek bij 24 kinderen met FH naar de farmacokinetiek van het middel pravastatine in een dosering van 20 mg. Bij kinderen en tieners met FH blijken de farmacokinetische parameters min of meer overeen te komen met die van volwassenen. Er zijn geen redenen om kinderen tussen 8 en 16 jaar met aangepaste dosering te behandelen (volwassen dosering is 40 mg). Evenwel lijkt vóór het starten van de puberteit een halvering van de volwassen dosis pravastatine voldoende effectief.

In *hoofdstuk 8* worden de resultaten beschreven van de LIPIDS (Longterm Influence of Pravastatin on Intima-media Diameter Study), een dubbelblind prospectief placebo-gecontroleerd onderzoek in het AMC bij 214 kinderen met FH tussen 8 en 18 jaar, naar de effecten van behandeling met pravastatine (LDL-C hoger dan 4 mmol/L). Een jaarlijkse meting van de IMT middels echografie van de carotiden maakte deel uit van het onderzoek. Na twee jaar blijkt de vaatwand van de met pravastatine behandelde groep kinderen dunner dan die van de met placebo behandelde groep kinderen. Daarnaast daalt het LDL-C met dit uiterst veilige medicijn met 20 tot 35%. Een van de meest belangrijke uitkomstparameters van dit lange termijn onderzoek is namelijk ook dat het middel veilig is gebleken, geen invloed heeft op groei en de puberteitsontwikkeling en geen effecten heeft op de hormoonhuishouding. Daarnaast is het middel met de juiste instructies en motivatie goed in te nemen, getuige het feit dat 204 van de 214 kinderen de mtablet inname edicatie de hele studie (twee jaar) moeiteloos hebben volgehouden.

In een addendum worden de zeer recent bekend geworden resultaten van een cellulaire ontstekingsparameter, die een vroege marker lijkt te zijn in het atherosclerotische proces bij kinderen met FH kort beschreven. Het ontstekingsproces zou mogelijk geremd worden door statines. Nader bericht volgt nog.

Conclusie en relevantie

Statines maken een vroegtijdige behandeling van FH mogelijk. Niet alleen een langer, maar ook een kwalitatief beter leven komt hiermee in zicht. Immers, veel te veel (groot)ouders moeten nu een aanzienlijk deel van hun leven met een hart- of herseninfarct verder, met alle beperkingen van dien. De uitdaging is om hun (klein)kinderen dit toekomstbeeld te besparen.

De huisarts

Daar de huisarts veelal de hele gezinssituatie kent, dient bij frequent voorkomende premature HVZ binnen een familie, bij alle overige gezinsleden, zeker ook bij kinderen vanaf 8 jaar, een lipidspectrum bepaald te worden. Bij verhoogde LDL-C waarden (zie tabel) is aanvullend DNA onderzoek gewenst. Na voedingsadviezen dient een half jaar later een lipidspectrum herhaald te worden, bij niet genormaliseerde waarden (LDL-C wederom hoger dan 4 mmol/l) kunnen kinderen voor een behandeling op dit moment nog het best doorverwezen worden naar een gespecialiseerd centrum. De wens en de verwachting spreek ik uit dat op afzienbare termijn (prava)statine behandeling bij alle kinderen met FH in Nederland vanaf de leeftijd van 8 jaar mogelijk wordt.

Tabel. Normaal waarden in mmol/L (2-19 jaar)

	p5	-	p95
Totaal cholesterol	3.1	-	5.2
HDL-C	0.9	-	1.9
LDL-C	1.7	-	3.5
Triglyceriden	0.4	-	1.3

