

Strokovni članek / Scientific article

## **PROGRAM POPULACIJSKEGA TESTIRANJA HOLESTEROLA ZA PRESEJANJE DRUŽINSKE HIPERHOLESTEROLEMIJE PRI PREDŠOLSКИH OTROCIH V SLOVENIJI**

## **PROGRAM OF UNIVERSAL CHOLESTEROL TESTING FOR FA- MILIAL HYPERCHOLESTEROLAEMIA SCREENING IN PRE-SCHOOL CHILDREN IN SLOVENIA**

U. Grošel<sup>1</sup>, J. Kovač<sup>2</sup>, M. Mlinarič<sup>3</sup>, U. Šuštar<sup>1</sup>, K. Trebušak Podkrajšek<sup>2</sup>, T. Battelino<sup>1,4</sup>

- (1) *Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*
- (2) *Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*
- (3) *Splošna bolnišnica Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenija*
- (4) *Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija*

### **IZVLEČEK**

Družinska hiperholesterolemija (DH) je najpogostejša prirojena presnovna bolezen in hkrati tudi najpogostejša monogenska bolezen. Pojavnost DH ocenjujejo na 1/250, a je izrazito poddiagnosticirana. Če je ne zdravimo, je zlasti v starostni skupini mladih odraslih povezana z izjemno visokim tveganjem srčno-žilnih zapletov, ki pa jih lahko ob zgodnjem odkritju bolezni učinkovito preprečimo z ustreznim zdravljenjem. Glede na dokaze v literaturi je najprimernejši čas za odkrivanje DH otroško obdobje, saj omogoča zgodnjo obravnavo z ukrepi primarnega preprečevanja srčno-žilnih bolezni.

Slovenski program univerzalnega presejanja DH poteka v dveh korakih: (1) prvi korak je univerzalno presejanje holesterola na primarni ravni v sklopu sistematskih pregledov otrok pred vstopom v šolo; (2) v drugem koraku na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana (PK UKCL) z genskim diagnosticiranjem pri otrocih z ugotovljenimi povišanimi vrednostmi holesterola (glede na napotitvena merila) ter pri njihovih starših izvajamo še ciljano genetsko presejanje DH. Otroke in mladostnike z DH nato spremljamo v lipidološki ambulanti PK UKCL v skladu z veljavnimi mednarodnimi smernicami. V letu 2017 smo v sodelovanju z internisti lipidologi vzpostavili tudi enoten Nacionalni register bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo

in redkimi dislipidemijami. V sklopu programa presejanja bi v Sloveniji ob njegovi idealni izvedbi na leto odkrili do 80 otrok z DH, pri skoraj vsakem otroku tudi enega od staršev.

**Ključne besede:** holesterol, družinska hiperholesterolemija, populacijsko presejanje, otroci.

### ABSTRACT

Familial hypercholesterolaemia (FH) is the most common inborn error of metabolism, and arguably the most common monogenic disorder, with an incidence of 1/250, but it is undoubtedly underdiagnosed. Untreated FH, especially in the age group of young adults, is associated with an extremely elevated risk of cardiovascular disease (CVD), which can be effectively prevented by appropriate and timely treatment if the disease is detected early. According to the available evidence in the literature, childhood is the most appropriate time for detection of FH, which enables early interventions for primary prevention of CVD.

The Slovenian programme for universal screening for FH is carried out in two steps: (1) In the first step, universal screening for cholesterol at the primary level is carried out as a part of programmed preventive visits of all children before school entry; (2) In the second step, targeted genetic screening for FH is carried out at the UMC - University Children's Hospital Ljubljana (UMC - UCH Ljubljana) with the help of gene diagnostics in children with increased cholesterol levels (according to the referral criteria) and their parents. Children and adolescents with FH are subsequently followed-up in the Lipid Clinic at the UMC - UCH Ljubljana according to the international guidelines. In 2017, the National Register of Patients with Family Hypercholesterolemia and Rare Dyslipidaemias was established. With an ideal implementation of the screening programme in Slovenia, an average of 80 children with FH are expected to be detected annually, and for almost every child, a parent would be detected.

**Key words:** cholesterol, familial hypercholesterolaemia, universal screening, children.

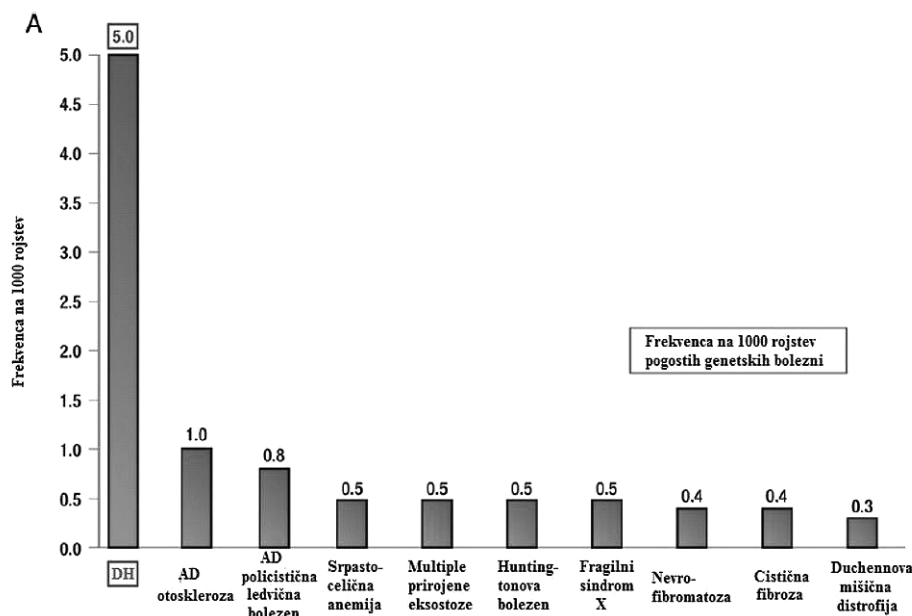
### UVOD

#### Družinska hiperholesterolemija

Hiperholesterolemija (HH) je eden glavnih dejavnikov tveganja ateroskleroze (ATS), ki je kronično napredujoče vnetje arterij. Razvoj ATS se prične v zgodnjem otroštvu, a se klinično v obliki bolezni srca in ožilja (BSO) navadno izrazi šele pri odraslih (1). BSO so vodilni vzrok umrljivosti v razvitem svetu. HH v otroštvu je dokazano povezana z ATS in s posledicami v odraslosti (2). Tveganje hitrega napredovanja ATS je povezano s prisotnostjo mnogih znanih dejavnikov tveganja ali z enim samim izrazitim dejavnikom tveganja, kot je družinska (tj. monogenska) oblika HH (3).

Družinska hiperholesterolemija (DH) je avtosomno dominantna bolezen, ki je s pojavnostjo približno

1 na 250 (4) najpogostejša prirojena presnovna bolezen, najverjetneje tudi najpogostejša monogenska bolezen nasploh (Slika 1). Deduje se avtosomno dominantno, kar pomeni, da se bolezen izrazi že ob prisotnosti sprememb na eni od obeh kopij enega od vzročnih genov (v veliki večini so to geni *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*). Če sta spremenjeni obe kopiji gena, gre za izrazito hudo obliko bolezni – homozigotno DH, ki pa je zelo redka (4). »Zlati standard« za potrditev diagnoze DH je genetsko diagnosticiranje (5). Podatki o naravnem poteku nezdravljene DH kažejo, da se pri 50 % moških do 50. leta in žensk do 60. leta razvije BSO. Pri odraslih med 20. in 39. letom starosti z DH je tveganje BSO kar 10- do 100-krat večje kot pri zdravih vrstnikih (6). Ker je nezdravljena DH izjemno pomemben dejavnik tveganja zgodnjega razvoja BSO, sta potrebni zgodnje



Slika 1. Pojavnost družinske hiperholesterolemije v primerjavi z ostalimi pogostimi monogenimi boleznimi (Prirjeno po: Wiegman A et al. *European Heart Journal* 2015).

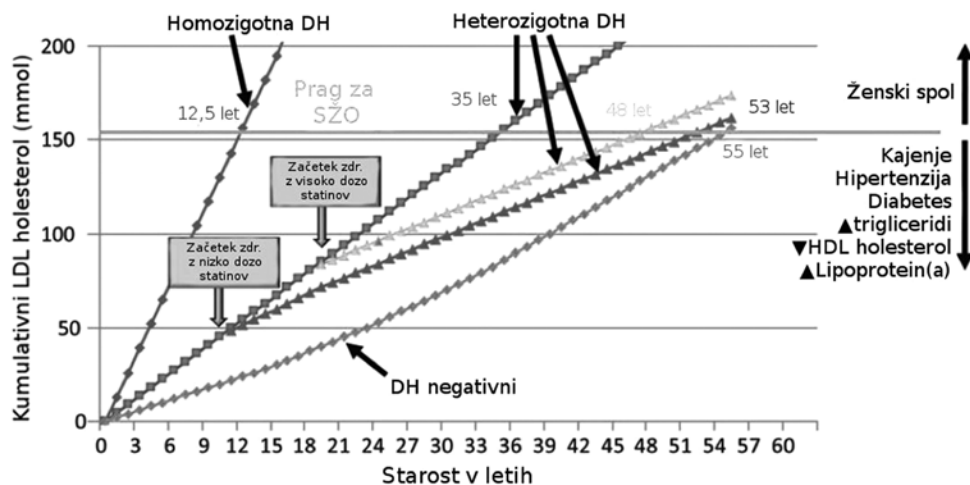
Figure 1. Incidence of familial hypercholesterolaemia in comparison to other frequent monogenic disorders (Adapted from Wiegman A et al. *European Heart Journal* 2015).

odkrivanje in zdravljenje, ki se z vidika potrebe po primarnem preprečevanju ATS pričeta že v otroštvu.

Kljub priporočilom vodilnega Ameriškega lipidološkega združenja (angl. *National Lipid Association*, NLA) in Evropskega lipidološkega združenja (angl. *European Atherosclerosis Society*, EAS) ter mednarodnih smernic glede potrebe po presejalnem odkrivanju in obravnavi bolnikov z DH (tudi smernic NICE) (4, 5, 7, 8), v večini razvitih držav ne presegajo DH, ki zato v večini ostaja zelo poddiagnosticirana, sploh pri otrocih. Po ocenah ima diagnozo DH le 15 % vseh britanskih bolnikov, v večini ostalih razvitih držav pa je ta delež še bistveno nižji (9). V nekaterih državah ali regijah (npr. na Nizozemskem, Norveškem, v Združenem kraljestvu) so uspešno izvedli kaskadno presejanje DH, Slovenija pa je po dostopnih podatkih trenutno edina država z univerzalnim presejanjem holesterola pri predšol-

skih otrocih (10–12). Najnovejši podatki v literaturi kažejo, da je presejalno odkrivanje DH stroškovno izrazito učinkovito (vključena je analiza modela kaskadnega presejanja v Veliki Britaniji) (13).

Izsledki raziskav in teoretičnih modelov kažejo, da je odkrivanje bolnikov z DH najbolj primerno v otroštvu. Razlogov za zgodnje presejanje v otroštvu je več. Bolezen lahko odkrijemo še preden pojavom kliničnih znakov, ki jih lahko učinkovito preprečujemo s preventivnimi ukrepi (predvsem z vzgojo za zdrav življenjski slog in s pravočasnim zdravljenjem) (5, 14). Na podlagi vrednosti holesterola pri predpubertetnih otrocih učinkoviteje kot pri odraslih razlikujemo med DH in večfaktorsko obliko hiperholesterolemije (15). V Sloveniji imamo učinkovit sistem sistematskih pregledov v otroštvu, ki zajame celotno populacijo otrok v enakih starostnih obdobjih. S kaskadnim presejanjem pri vsakem otroku odkrijemo še enega od staršev z



Slika 2. Kumulativno »breme holesterola LDL« glede na prisotnost družinske hiperholesterolemije in z njim povezan prezgodnji pojav srčno-žilnih bolezni. S pravočasnim in ustreznim zdravljenjem v otroštvu lahko tveganje srčno-žilnih bolezni približamo tveganju pri zdravi populaciji; DH – družinska hiperholesterolemija; SZO – srčno-žilna bolezen (prirejeno po: Nordestgaard et al. European Heart Journal 2013).

Figure 2. Cumulative “LDL-cholesterol burden” according to the presence of familial hypercholesterolaemia and the associated early cardiovascular disease (CVD) risk. With an early and appropriate intervention in childhood, it is possible to lower the CVD risk to the degree of the unaffected population (Adapted from Nordestgaard et al. European Heart Journal 2013).

DH in pogosto tudi več drugih sorodnikov, kar je otroku, ki ga presejalno testiramo, v dodatno korist (16). Zato v zadnjih letih najpomembnejši strokovni forumi v Evropi in ZDA priporočajo populacijsko presejanje hiperholesterolemije že v otroštvu, kot najprimernejše starostno obdobje pa predlagajo različno starost (2–11 let) (4, 7, 15). Po postavitvi kliničnega suma pri otrocih priporočajo genetsko potrditev diagnoze DH (5, 17).

V številnih raziskavah so potrdili, da je pri otrocih in mladostnikih zdravljenje s statini učinkovito in varno ter preprečuje pospešen razvoj ATS in srčno-žilnih zapletov DH (Slika 2). Najnovejše mednarodne smernice za obravnavo otrok in mladostnikov z DH (konsenz pod okriljem EAS iz leta 2015) priporočajo uvedbo zdravljenja s statini pri otrocih s heterozigotno DH po 8. ali 10. letu starosti, in sicer po začetnem svetovanju o prehranskem zdravljenju. V Evropi je za otroke po 6. letu starosti registrirano zdravilo rosuvastatin, po 8. letu pravastatin, po

10. letu starosti pa več drugih statinov. Pri otrocih in mladostnikih s homozigotno DH je zdravljenje s statini indicirano takoj ob postavitvi diagnoze (5). Po drugi strani pa zdravljenje otrok in mladostnikov z večfaktorsko hiperholesterolemijo v večini primerov obsega le ustrezne prehranske ukrepe in zdrav življenjski slog. S pravočasnim in ustreznim zdravljenjem otrok in mladostnikov z DH lahko tveganje zapletov BSO približamo tistemu pri zdravih posameznikih. Doselej opravljene raziskave glede zdravljenja s statini pri otrocih kažejo, da je zelo varno in hkrati učinkovito, kar so potrdili tudi v nedavni analizi COCHRANE (18–20). Pri bolnikih z DH, ki niso bili pravočasno zdravljeni, namreč ugotavljajo bistveno višjo umrljivost kot pri zdravljenih bolnikih (21). Glede zdravljenja otrok in mladostnikov z DH s statini zato velja splošni koncept »the younger the better«, ki poudarja pomembnost zgodnje prepoznavne in genetske potrditve stanja ter diagnostično razmejitve od otrok in mladostnikov z večfaktorsko obliko hiperholesterolemije, ki zdravljenja s statini

praviloma ne potrebujejo (5, 21, 22). V bližnji prihodnosti obeta tudi zdravljenje mladostnikov s heterozigotno DH z inhibitorji PCSK9, ki jih trenutno uporabljamo le za zdravljenje odraslih bolnikov s heterozigotno DH ter mladostnikov s homozigotno DH, vendar izsledki vseh dosedanjih raziskav potrjujejo njihovi izjemno varnost in učinkovitost (23).

### **Načini presejanja družinske hiperholesterolemije**

Pojavnost DH ocenjujejo na 1/250 in je v večini držav močno poddiagnosticirana. Vodilni evropski strokovnjaki za DH (priporočila EAS) (4, 6, 9) svetujejo nujno uvedbo diagnostičnega presejanja DH ter zgodnje in agresivno nadaljnje zdravljenje, saj morebitno neprepoznanje DH (v luči visokega deleža poddiagnosticiranosti) pomeni izjemno tveganje. Predlagali so različne strategije presejanja, predvsem selektivno (t. i. kaskadno) in populacijsko (t. i. univerzalno) presejanje (10, 15, 24, 25). Pri selektivnem (kaskadnem) presejanju gre za presejanje skupin z večjim tveganjem (družine z verjetno oz. znano DH ali drugo vrsto dislipidemije, družine z BSO), pri populacijskem (univerzalnem) presejanju pa za določanje vrednosti holesterola posameznikov pri določeni starosti, v Sloveniji pri predšolskih otrocih. Izrazita prednost populacijskega presejanja DH v primerjavi s kaskadnim presejanjem je, da omogoča odkritje populacije bolnikov, hkrati pa presejanje poteka na bolnikih s klinično še ne izraženimi posledicami.

O kaskadnem presejanju DH so v literaturi na voljo številni podatki. Najbolj znan je Nacionalni program kaskadnega presejanja DH na Nizozemskem, ki so ga v podobni obliki kasneje vpeljali tudi v nekaterih drugih evropskih državah (10). Na Nizozemskem so s kaskadnim presejanjem doslej odkrili več kot 23.000 bolnikov s FH, niso pa uspeli odkriti približno 30 % pričakovane populacije bolnikov z DH, saj je doseg kaskadnega presejanja omejen na primere, ko poznamo t. i. indeksni primer. Program presejanja financira država. Na Norveškem so že

pred časom poročali, da so s kaskadnim presejanjem odkrili več kot 5600 bolnikov z DH, kar je približno 30 % pričakovane celotne populacije bolnikov z DH (26). Kaskadno presejanje so vsaj delno izvedli tudi v nekaterih delih Združenega kraljestva (Wales, Škotska, Severna Irska) (27).

Model, ki je najbolj podoben našemu modelu presejanja, so nedavno v sklopu pilotske raziskave v Veliki Britaniji razvili Wald in sod. ter o njem leta 2017 poročali v *N Engl J Med* (16). Gre za t. i. presejanje DH »otroci-starši« z merjenjem celokupnega holesterola ob rutinskem cepljenju v starosti 1–2 leti. Na 1000 otrok so našli 4 otroke in še 4 starše, pri katerih so kasneje DH potrdili tudi genetsko. Omejen način presejanja se je izkazal kot zelo učinkovit, cena diagnosticiranja DH pa je znašala 2900 USD na bolnika, kar je ob upoštevanju učinkovitega in relativno poceni zdravljenja verjetno stroškovno učinkovito (13).

Izsledki raziskav kažejo, da je tudi kaskadno presejanje DH ni le učinkovito, pač pa tudi poceni, kar so potrdili v različnih nacionalnih programih presejanja in tudi s sistematskimi pregledi področja in analiz (13, 28, 29). V nedavni raziskavi, ki so jo opravili Kerr in sod., so dokazali, da je kaskadno presejanje, kot ga izvajajo v določenih predelih Velike Britanije in vključuje genetsko diagnosticiranje DH, stroškovno zelo učinkovito (13). Natančnih podatkov glede stroškovne učinkovitosti populacijskega (univerzalnega) presejanja, kot je bilo zasnovano v Sloveniji, ni na voljo, po zadnjih ocenah pa naj bi celotni program presejanja na enega odkritega bolnika z DH stal manj kot 1000 evrov (12), kar je izrazito pod pragom stroškovne učinkovitosti (13, 16). Tudi izračuni na podlagi primerljivih modelov (npr. model populacijskega presejanja DH ob obveznem cepljenju) so z ozirom na izračune za kaskadno presejanje DH prav tako verjetno stroškovno zelo učinkoviti (16).

Glede na izračune o stroškovni učinkovitosti presejanja DH in priporočila najpomembnejših strokov-

nih forumov lahko pričakujemo, da se v prihodnosti lahko nadejamo nadaljnjega uvajanja programov presejanja DH v Evropi in drugod.

## PROGRAM PRESEJANJA DRUŽINSKE HIPERHOLESTEROLEMIJE V SLOVENIJI

Glede na v svetu uveljavljeno oceno pojavnosti DH 1/250 (4) je v Sloveniji skupaj približno 8000 bolnikov z DH, med njimi približno 1600 otrok in mladostnikov do 20. leta starosti (vsako leto se rodi 80 otrok z DH). Diagnoza DH je glede na podatke iz nacionalnega registra DH trenutno potrjena le pri približno 5 % vseh pričakovanih bolnikov z DH, med katerimi so trenutno v večini otroci in mladostniki. DH je trenutno tudi v Sloveniji še vedno močno poddiagnosticirana. Velikega deleža bolnikov z DH v Sloveniji zato ne zdravimo ali ne zdravimo ustrezno (zlasti nepravočasno), zato po naši oceni trenutno večina bolnikov z DH razvije BSO, ki bi jih bilo mogoče preprečiti.

V Sloveniji smo na strokovno pobudo Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Pediatrične klinike UKC Ljubljana že v letu 1995 uvedli merjenje celokupnega holesterola ob sistematskem pregledu petletnikov, presejanje pa je v praksi po vsej Sloveniji sicer zaživelo šele postopno. Za presejanje pri starosti 5 let smo se odločili zaradi sistematskega pregleda otrok v tem starostnem obdobju, ki vključuje odvzem krvi, ob tem pa je ta starost še primerna za privzgojitev zdravega življenjskega sloga in tudi za pravočasno zdravljenje, še preden se izrazijo prvi (sub)klinični znaki DH. V letu 2017 smo prenovili in dopolnili program presejanja holesterola pri predšolskih otrocih in izdali algoritem, ki so ga prejeli vsi pediatri v Sloveniji (Slika 3).

Populacijsko presejanje holesterola pri predšolskih otrocih v Sloveniji smo na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana nadgradili z genetskim presejanjem DH.

Genetsko diagnosticiranje DH smo v rutinsko prakso uvedli leta 2011, izvajamo pa ga pri otrocih, ki so zaradi povišanih vrednosti holesterola ob presejanju napoteni na naš oddelek. Uspešna vpeljava genetskega diagnosticiranja v klinično prakso je omogočila, da podrobno analiziramo dosedanje izkušnje s presejanjem hiperholesterolemije za iskanje bolnikov z DH in tudi bolj ciljan pristop k obravnavi in zdravljenju otrok in mladostnikov z DH. V naši raziskavi (11), objavljeni v eni najprestižnejših kardioloških revij *Journal of Americal College of Cardiology*, smo dokazali, da smo s trenutnim načinom presejanja petletnikov z merjenjem celokupnega holesterola ob sistematskem pregledu v letu 2013 zajeli kar 96 % pričakovanih otrok z DH, rojenih leta 2008 (ob predpostavljeni pojavnosti 1/500). Kar 57 % otrok, ki so bili na podlagi presejanja pri izbranem pediatru napoteni v našo lipidološko ambulanto, smo na genski ravni potrdili diagnozo DH. Med najpomembnejšimi rezultati naše raziskave je tudi spoznanje, da družinska anamneza glede bolezni srca in ožilja ni zanesljiv podatek, na podlagi katerega lahko sklepamo o prisotnosti DH. Program presejanja hiperholesterolemije je omogočil, da DH prepoznamo tudi pri sorojencih in starših vsakega od otrok s potrjeno DH v sklopu kaskadnega presejanja. Za genetsko diagnosticiranje smo uporabili najnovejšo tehnologijo z metodo sekvencioniranja nove generacije (angl. *next generation sequencing*), za kar smo sami oblikovali genetski panel poznanih vzročnih genov za DH (geni *LDLR*, *APOB*, *PCSK9*). S tem smo zajeli veliko večino vzročnih genskih sprememb, ki povzročajo DH. Genetsko presejanje DH omogoča tudi učinkovito razlikovanje med otroki in mladostniki z DH, ki v skladu s priporočili po 8. do 10. letu starosti potrebujejo zdravljenje s statini in otroki z večfaktorsko obliko hiperholesterolemije, ki v večini primerov potrebujejo zgolj prehransko ukrepanje in upoštevanje načel zdravega življenjskega sloga (5).

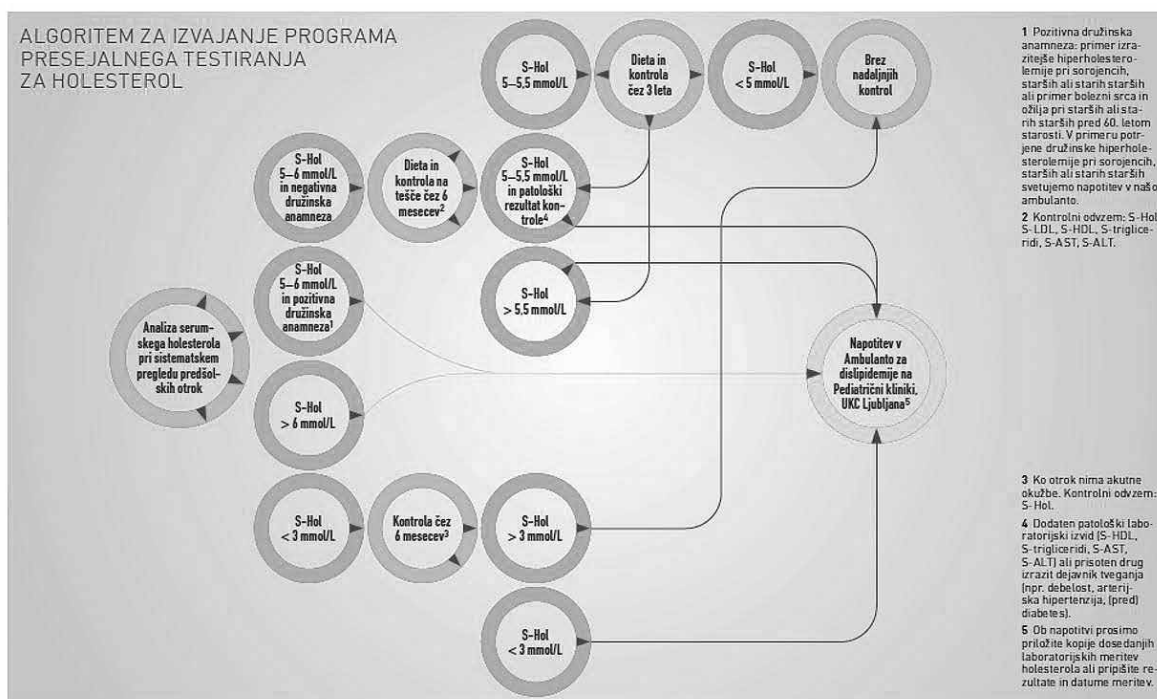
V letu 2018 smo izvedli retrospektivno analizo učinkovitosti programa v letih 2013–2015, ki je pokazala, da je program učinkovit ter da pri sko-

raj vsakemu otroku odkrijemo tudi enega od staršev z zelo verjetno DH. Prispevek s predstavitvijo t. i. »slovenskega modela« populacijskega presejanja hiperholesterolemije je bil uvrščen celo v prestižno lipidološko revijo *Atherosclerosis* (12).

V letu 2017 smo osnovali tudi Nacionalni register DH in redkih dislipidemij, ki združuje pediatrične in odrasle bolnike v Sloveniji ter omogoča bolj sistematičen in pregleden način obravnave bolnikov z DH. Register, ki je za vso državo dostopen na serverju NIJZ z oddaljenim dostopom, je od leta 2017

tudi formalno del mednarodne mreže za družinsko hiperholesterolemijo – EAS FH Collaboration Studies (EAS FHSC) (30).

Slovenija je torej trenutno edina država na svetu, kjer že poteka univerzalno presejanje predšolskih otrok za holesterol na ravni države. Program genetskega diagnosticiranja smo najprej izvajali v okviru raziskovalnega projekta ARRS ter ga nato uvedli v rutino s terciarnim projektom UKCL. Trenutno stalnega financiranja še nismo zagotovili, zato smo zasnovali predlog programa, ki bo omogočil genetsko



Slika 3. Algoritem (klinična pot) presejanja holesterola pri predšolskih otrocih, ki poteka ob sistematskem pregledu otrok na primarni ravni, dopolnjen v letu 2017 (prvi korak populacijskega presejanja družinske hiperholesterolemije). Klinična pot obsega merila za napotitev otrok v Ambulanto za dislipidemije Pediatrične klinike UKC Ljubljana na PK, ki ji sledi genetsko presejalno testiranje družinske hiperholesterolemije (Vir: Grošelj U, et al. Nacionalni program presejalnega testiranja za holesterol pri otrocih: algoritem za izvajanje programa presejanja holesterola pri predšolskih otrocih in prehranske smernice. Ljubljana: Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Služba za dietoterapijo in bolniško prehrano in Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko Pediatrične klinike UKC, 2017. Dosegljivo tudi na spletu: <http://www.zdaj.net/sl/novice/algoritem-za-izvajanje-programa-presejanja-za-holesterol-pri-predšolskih-otrocih/>).

Figure 3. Algorithm (clinical pathway) of the universal hypercholesterolaemia screening programme in pre-school children at the primary care level (first step of the universal FH screening). The algorithm contains criteria for referral of children to the Lipid Clinic at the UMC – University Children's Hospital Ljubljana, which is followed by the genetic screening for familial hypercholesterolaemia.

presejanje družinske hiperholesterolemije za opredelitev dokončne diagnoze ter nadaljnjo celostno obravnavo otrok in mladostnikov s potrjeno DH. Ta bo vključevala tudi longitudinalno sledenje v okviru Nacionalnega registra družinske hiperholesterolemije na NIJZ ter kaskadno presejanje staršev in sorojencev. Pri vseh potrjenih bolnikih z DH izvajamo tudi tranzicijsko predajo odraslih bolnikov, ki so bili pri nas vodeni kot otroci in mladostniki, ter staršev z novoodkrita DH v okviru kaskadnega presejanja, k internistom lipidologom UKC Ljubljana na nadaljnjo celostno obravnavo. Predlog je februarja 2018 potrdil RSK za pediatrijo, a je trenutno še v obravnavi na Zdravstvenem svetu Ministrstva za zdravje.

Program genetskega presejalnega testiranja otrok in mladostnikov za DH in njihova nadaljnja klinična obravnava potekata na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana, kamor so (glede na izmerjene vrednosti celokupnega holesterola in druga merila) napoteni predšolski otroci z določeno vrednostjo celokupnega holesterola na sistematskem pregledu na primarni ravni (Slika 3). Testiranje celokupnega holesterola je obvezni del sistematskega pregleda pri vsakem predšolskem otroku v Sloveniji. Po napotitvi otrok s hiperholesterolemijo na Pediatrično kliniko je potrebna genetska analiza, s katero potrdimo oz. izključimo DH, ki bi jo želeli rutinsko izvajati v sklopu novega programa presejanja DH. Trenutno smo edini, ki v Sloveniji izvajamo genetsko testiranje DH tudi za druge naročnike (npr. Interna klinika UKC Ljubljana, UKC Maribor). Glede na priporočila v literaturi je po potrditvi diagnoze DH pri otroku v naslednjem koraku v sklopu kaskadnega presejanja zelo smiselna tudi ciljana genetska analiza tistega od staršev, ki ima višjo vrednost holesterola, in sorojencev s povišanimi vrednostmi holesterola (5, 8, 16). Starši in odrasli svojci otrok, ki jih odkrijemo v sklopu kaskadnega presejanja, za nadaljnje vodenje napotimo v Ambulanto za motnjo presnove maščob UKC Ljubljana. Celostna oskrba bi zajemala tudi obravnavo dietetika in kineziologa (Slika 4A in Slika 4B).

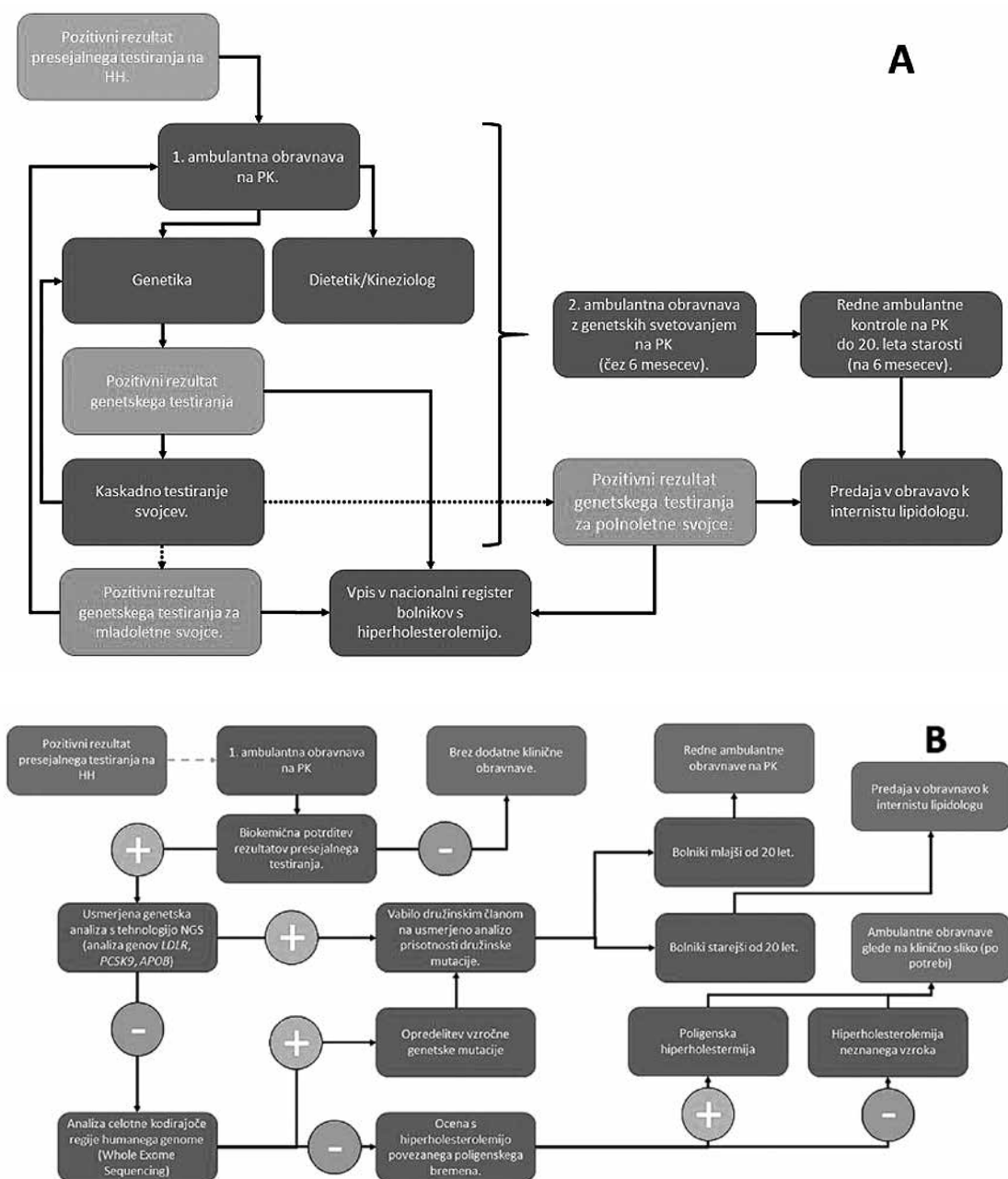
V prvem koraku genetskega diagnosticiranja bomo usmerjeno analizirali kodirajoče regije genov, ki so najpogostejše vzrok za razvoj DH (LDLR, PCSK9 in APOB); tako največkrat opredelimo vzročno genetsko spremembo pri več kot 50 % bolnikov. Bolnikom, pri katerih v omenjenih genih ne moremo opredeliti vzročne genetske spremembe, analiziramo celotno kodirajočo regijo genoma (WES) za morebitne vzročne genetske spremembe redkih oblik hiperholesterolemije. Podatki WES v naslednjem koraku služijo tudi za opredelitev morebitnega poligeneskega bremena pri bolnikih z neopredeljenimi vzročnimi variantami za monogenesko obliko hiperholesterolemije (Slika 4B).

Na podlagi genetskega presejanja DH se odločamo tudi o nadaljnji obravnavi otrok s hiperholesterolemijo, saj lahko na ta način učinkovito razlikujemo med otroki in mladostniki z DH, ki jih v skladu s priporočili z omenjenim podrobno seznanimo po 8. do 10. letu starosti, ter otroki z večfaktorsko obliko hiperholesterolemije, ki v večini primerov potrebujejo le prehransko ukrepanje in upoštevanje načel zdravega življenjskega sloga (5).

Otroke in mladostnike z genetsko potrjeno DH redno spremljamo na PK. Vodimo jih tudi v sklopu nacionalnega registra DH, katerega soskrbniki smo z internisti lipidologi. Nacionalni register DH smo razvili in vzpostavili v sklopu projekta CRP ARRS projekta »Analiza in razvoj redkih bolezni v Sloveniji« leta 2017, v sklopu predlaganega programa pa bi ga želeli vpeljati tudi v rutinsko prakso. Skupna skrbnika registra sta pediatrični tim in internistični lipidološki tim UKC Ljubljana.

Učinkovito strategijo genetskega diagnosticiranja DH v laboratoriju Pediatrične klinike UKC Ljubljana smo razvili in doslej izvajali v okviru več raziskovalnih projektov in programa ARRS (št. J3-4116, V3-1505, P3-0343, J3-6798) ter Terciarja UKCL (št. 20150138).





Slika 4. Klinična pot celostne oskrbe otrok in mladostnikov z družinsko hiperholesterolemijo (A) in algoritem genetskega presejanja (drugi korak programa populacijskega presejanja družinske hiperholesterolemije) (B). Program je februarja 2018 odobril RSK za pediatrijo.

Figure 4. Clinical pathway for the management of children and adolescents with familial hypercholesterolaemia (A) and an algorithm for genetic screening for familial hypercholesterolaemia (the second step of universal familial hypercholesterolaemia screening) (B). The programme was approved by the Slovenian National Council of Paediatrics in February 2018.

Ker je DH avtosomno dominantna genetska bolezen, pomembnih sprememb v pojavnosti v naslednjem desetletju ne pričakujemo, nedvomno pa se bo z odkrivanjem postopno povečevala stopnja diagnosticiranosti bolezni.

## SEKUNDARNI CILJI PROGRAMA POPULACIJSKEGA PRESEJANJA HOLESTEROLA V SLOVENIJI

V sklopu različnih programov populacijskega presejanja lahko odkrivamo tudi različne druge motnje, ki sicer niso osnovna ciljna spremenljivka presejanja, a jih z uporabo ob presejalnem testiranju pridobljenih izvidov lahko kljub temu diagnosticiramo. Gre za t. i. sekundarne motnje (31). V sklopu univerzalnega presejanja holesterola lahko kot sekundarne motnje torej odkrivamo tudi nekatere redke prirojene presnovne motnje.

Doslej smo v sklopu programa presejanja hiperholesterolemije med otroki, pri katerih smo v prvem koraku izključili DH, z genetskim diagnosticiranjem v kar treh primerih potrdili pomanjkanje lizosomske kisle lipaze (angl. *lysosome acid lipase deficiency*, LAL-D). LAL-D je avtosomno recesivno dedna bolezen kopičenja zaradi mutacij gena LIPA. Pri dojenčkih napreduje v težji fenotipski obliki (t. i. Wolmanova bolezen) in se navadno končna smrtno v prvih šestih mesecih življenja. Pri starejših otrocih poteka kot bolezen kopičenja holesterilnih estrov (angl. *cholesteryl-ester storage disease*, CESD). V zadnjih letih tudi za opisani pozni fenotip uporabljamo poimenovanje LAL-D. Bolezen večinoma poteka počasneje, v ospredju pa je napredujoča jetrna bolezen, ki vodi v cirozo jeter. Glavne klinične značilnosti LAL-D so zlasti povišane vrednosti transaminaz, hepatomegalija, dislipidemija in jetrna fibroza, ki se pogosto pojavi že v prvem desetletju življenja. Klinične manifestacije oz. posledice bolezni so posledica kopičenja holesterilnih estrov in trigliceridov ter povišanje holesterola LDL. Z zdravljenjem dislipidemije razvoja jetrne fibroze ne mo-

remo preprečiti, pri napredovali jetrni bolezni pa je včasih potrebna celo presaditev jeter (32, 33).

Med pomembna stanja, ki jih lahko ob dostopnosti izvida celokupnega holesterola odkrivamo v okviru presejanja kot sekundarne motnje, uvrščamo tudi primarne in sekundarne oblike hipoholesterolemije (34). Primarni hipoholesterolemiji sta predvsem abetaholesterolemija in družinska hipobetaholesterolemija, pri katerih je zaradi morebitnega vpliva na potek bolezni zelo pomembno, da ju odkrijemo čim bolj zgodaj. Sekundarne oblike hipoholesterolemije lahko spremljajo različne bolezni prebavil in jeter ter hematološke bolezni IN prehodno tudi akutne okužbe. Izvid pomembno znižane vrednosti holesterola lahko pomaga tudi pri zgodnjem prepoznanju omenjenih motenj, zlasti primarnih oblik hipoholesterolemije.

## ZAKLJUČKI

Družinska hiperholesterolemija (DH) je najpogostejša prirojena presnovna bolezen in verjetno tudi najpogostejša monogenska bolezen. Pojavnost ocenjujejo na 1/250, a je izrazito poddiagnosticirana. Nezdravljena bolezen zlasti v starostni skupini mladih odraslih pomeni izrazito visoko tveganje srčno-žilnih zapletov, ki jih lahko učinkovito preprečimo z ustreznim zdravljenjem, če bolezen odkrijemo dovolj zgodaj. Glede na dokaze v literaturi je najprimernejši čas za odkrivanje DH otroštvo, saj omogoča zgodnjo obravnavo z ukrepi primarnega preprečevanja srčno-žilnih bolezni (5,12).

V Sloveniji izvajamo program univerzalnega presejanja DH, ki poteka v dveh korakih: (1) prvi korak je univerzalno presejanje holesterola na primarni ravni v sklopu sistematskih pregledov otrok pred vstopom v šolo; (2) v drugem koraku pa na Pediatrični kliniki UKC Ljubljana (PK UKCL) pri otrocih z ugotovljenimi povišanimi vrednostmi holesterola (glede na napotitvena merila) (Slika 3) in pri njihovih starših z genskim diagnosticiranjem izvajamo še

ciljano genetsko presejanje DH (12). V sklopu programa presejanja bi v Sloveniji ob idealni izvedbi lahko na leto odkrili približno 80 otrok z DH, pri skoraj vsakem otroku pa še enega od staršev, čemur se v zadnjih letih postopno že približujemo (12).

### Zahvala

Na tem mestu se lepo zahvaljujemo zlasti vsem pediatrom na primarni ravni, ki ključno prispevajo k skupnim naporom za zgodnje odkrivanje malih bolnikov z družinsko hiperholesterolemijo in tudi za večini še pravočasno odkrivanje njihovih staršev. Program presejanja holesterola smo v letih 2016–2017 v sodelovanju z delovno skupino za prenovu preventivnih programov šolskih otrok posodobili in dopolnili, za kar smo njenim članom še posebej hvaležni. Za poenoteno in učinkovito delo smo tako izdali tudi zgibanko z algoritmom za izvajanje presejalnega programa, ki smo jo leta 2017 poslali vsem pediatrom v Sloveniji.

### LITERATURA

- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and the early development of atherosclerosis. Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338(23): 1650–6.
- Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003; 290(17): 2277–83.
- Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104(23): 2815–9.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–90.
- Wiegman, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 36(36): 2425–37.
- Scientific Steering Committee on Behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of Fatal Coronary Heart Disease in Familial Hypercholesterolemia. *BMJ* 1991; 303(6807): 893–6.
- Goldberg AC, Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ, Robinson JG et al. Familial hypercholesterolemia: screening, diagnosis and management of pediatric and adult patients: clinical guidance from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 1–8.
- National Institute for Health and Care Excellence. Familial hypercholesterolemia: identification and management. 2017. Dosegljivo na: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs41>.
- Neil HA, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ* 2000; 321(7254): 148.
- Kusters DM, de Beafort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L et al. Pediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. *Arch Dis Child* 2012; 97(3): 272–6.
- Klančar G, Grošelj U, Kovač J, Bratanič N, Bratina N, Trebušak Podkrajšek K et al. Universal Screening for familial hypercholesterolemia in children. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(11): 1250–7.
- Grošelj U, Kovač J, Šuštar U, Mlinarič M, Fras Z, Trebušak Podkrajšek K et al. Universal screening for familial hypercholesterolemia in

- children – The Slovenian model and literature review. *Atherosclerosis*: 2018 (v tisku).
13. Kerr M, Pears R, Miedzybrodska Z, Haralambos K, Cather M, Watson M et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolemia, based on data from familial hypercholesterolemia services in the UK. *Eur Heart J* 2017; 38(23): 1832–9.
  14. Haase A, Goldberg AC. Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2012; 23(4): 282–9.
  15. Wald DS, Bestwick JP, Wald NJ. Child-parent screening for familial hypercholesterolemia: screening strategy based on a meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7620): 599.
  16. Wald DS, Bestwick JP, Morris JK, Whyte K, Jenkins L, Wald NJ. Child-parent familial hypercholesterolemia screening in primary care. *N Engl J Med* 2016; 375(17): 1628–37.
  17. Wierzbicki AS, Humphries SE, Minhas R, Nherera L, Shaw E, Kathoria M et al. Familial hypercholesterolemia: summary of NICE guidance. *BMJ* 2008; 337: a1095.
  18. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292(2): 331–7.
  19. De Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(12): 2117–21.
  20. Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, Humphries SE, Tonstad S, Wiegman A et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; Issue 7. Art. No.: CD006401.
  21. Braamskamp MJAM, Kastelein JJP, Kusters DM, Hutten Ba, Wiegman A. Statin initiation during childhood in patients with familial hypercholesterolemia. Consequences for cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(4): 455–6.
  22. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, van Trotsenburg AS, van der Graaf A, de Groot E, et al. Statin Treatment in Children with Familial Hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007; 116(6): 664–8.
  23. Wiegman A, Hutten BA. Novel pharmacological treatment for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017; 10(9): 919–21.
  24. Daniels SR, Greer FR, Hatia JJ, Schneider MB, Silverstein J, Stettler N et al. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122(1): 198–208.
  25. Ritchie SK, Murphy EC, Ice C, Cottrell LA, Minor V, Elliott E et al. Universal versus targeted blood cholesterol screening among youth: The CARDIAC project. *Pediatrics* 2010; 126(2): 260–5.
  26. Leren TP, Finborud TH, Manshaus TE, Ose L, Berge KE. Diagnosis of familial hypercholesterolemia in general practice using clinical diagnostic criteria or genetic testing as part of cascade screening. *Community Genet* 2008; 11(1): 26–35.
  27. Datta BN, McDowell IF, Rees A. Integrating provision of specialist lipid services with cascade testing for familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2010; 21(4): 366–71.
  28. Ademi Z, Watts GF, Juniper A et al. A systematic review of economic evaluations of the detection and treatment of familial hypercholesterolemia. *Int J Cardiol* 2013; 167(6): 2391–6.
  29. Lázaro P, Pérez de Isla L, Watts GF, Alonso R, Norman R, Muñoz O et al. Cost-effectiveness of a cascade screening program for the early detection of familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2017; 11(1): 260–271.
  30. The EAS FHSC Collaboration Studies. Dosegljivo na: <https://www.eas-society.org/?page=fhsc>

31. Recommended Uniform Screening Panel. Dosegljivo na: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>
32. Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S et al. Lysosomal acid lipase deficiency--an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis* 2014; 235(1): 21–30.
33. Sjouke B, Defesche JC, de Randamie JSE, Wiegman A, Fouchier SW, Hovingh GK. Sequencing for LIPA mutations in patients with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2016; 251: 263–5.
34. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol* 2014; 25(3): 161–8.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Prof. dr. Tadej Battelino, dr. med.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni

Pediatrična klinika

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana,

Slovenija in

Katedra za pediatrijo

Medicinska fakulteta

Univerza v Ljubljani

Bohoričeva 20

SI-1000 Ljubljana,

Slovenija

E-pošta: [tadej.battelino@mf.uni-lj.si](mailto:tadej.battelino@mf.uni-lj.si)

**Prispelo/Received: 30. 6. 2018**

**Sprejeto/Accepted: 31. 7. 2018**