



# ■ Hartinfarcten vóór de pensioenleeftijd en zeer hoog cholesterolgehalte: familiale hypercholesterolemie niet vergeten

*Thierry is 37 en wordt op de spoedgevallen binnengebracht. Het is 21 uur en hij heeft pijn in zijn borstkas. Maakt hij een hartinfarct door, zoals zijn vader die er op 51-jarige leeftijd aan overleden is, en zoals zijn broer die vijf jaar geleden aan zijn hart geopereerd werd? Het duurt niet lang eer de arts inderdaad de gevreesde diagnose bevestigt. Meteen vertelt Thierry over die gevallen in zijn familie, om tot zijn verbazing de arts te horen zeggen dat een infarct met een dergelijke voorgeschiedenis bij hem voorspelbaar was: «Kent u uw cholesterolgehalte? Mogelijk gaat het om een familiale aandoening waarbij een zeer hoog cholesterolgehalte erfelijk bepaald is». Thierry: "Waarom zou ik een hoog cholesterolgehalte hebben? Ik weeg niet overdreven veel en let op wat ik eet. Drinken en roken doe ik al helemaal niet en ik doe regelmatig aan sport!". De volgende ochtend weet de arts hem te vertellen dat zijn cholesterolgehalte bij zijn aankomst in het ziekenhuis 452 mg/dl bedroeg (normaal < 190 mg/dl). Later wordt ook het bloed van zijn 11-jarige zoon gecontroleerd: diens cholesterolgehalte bedraagt 356 mg/dl. Was dit familiale hoge cholesterolgehalte vroeger opgespoord en behandeld, dan had Thierry dit hartinfarct niet gehad. Met de vragen blijft hij zitten: wat gaat er fout in mijn familie? Wat kunnen we doen om dit in de toekomst te vermijden?*

## 1. Diagnose: familiale hypercholesterolemie (FH)

Dit soort waargebeurde verhalen komt helaas nog al te vaak voor bij leden van families die lijden aan familiale hypercholesterolemie. Net als in de familie van Thierry wordt daarin een ernstig verhoogd cholesterolgehalte (meer dan 270 mg/dl) van generatie op generatie doorgegeven, met daaraan gekoppeld dramatische overlijdens, infarcten of hersentromboses die zich voordoen op jonge leeftijd (voor 55 jaar bij mannen en voor 65 jaar bij vrouwen), soms ook bij mensen van wie men het absoluut niet zou verwachten omdat ze zo verstandig leven en kerngezond zijn (niet roken, geen hoge bloeddruk, geen diabetes...). FH komt voor bij meer dan 20.000 families in België. Iedereen kent ten minste één familie die drager kan zijn van deze aandoening. Het is een van de meest voorkomende genetische aandoeningen met potentieel dodelijke afloop.

## 2. De oorzaak is duidelijk...

In tegenstelling tot wat men vaak denkt is FH niet het gevolg van een verkeerde voeding die via culinaire familietradities wordt doorgegeven. Het gaat om een genetische aandoening waarvan het mechanisme bekend is. Wie deze ziekte van zijn vader of moeder krijgt, erft in feite het onvermogen om op een normale manier de deeltjes (lipoproteïnen genaamd) af te voeren die in de bloedsomloop instaan voor het transport van cholesterol (de beruchte 'slechte'

lipoproteïnen die artsen « LDL » noemen. Dankzij het werk van Nobelprijswinnaars Brown en Goldstein (USA 1985) weet men dat LDL-lipoproteïnen door de levercellen onderschept worden met receptoren die daarom ook LDL-receptoren genoemd worden. Die receptoren zorgen ervoor dat de LDL-deeltjes uit de bloedsomloop gehaald worden en de cholesterol in de galblaas terechtkomt (figuur 1). De LDL-receptoren zijn de enige cholesterolregelaars in het bloed. Precies door de hoeveelheid van die receptoren onder controle te houden slaagt de lever erin het cholesterolgehalte in het bloed binnen aanvaardbare waarden te houden; meer specifiek gaat het daarbij om het LDL-cholesterolgehalte (de cholesterolfractie die door de LDL-deeltjes getransporteerd wordt), dat in de volksmond bekend staat als 'slechte cholesterol'.

Indien iemand ongelukkig genoeg een abnormale kopie erft van het LDL-receptorgen (volgens de wetten van de genetica erft iedereen van elk gen twee kopieën, één van zijn vader en één van zijn moeder), zal de helft van die receptoren niet in staat zijn het cholesterolgehalte onder controle te houden, met als resultaat een LDL-cholesterolgehalte dat twee maal zo hoog is als normaal.

## 3. Vanwaar dan die zo vroegtijdige hartcomplicaties?

Vaak schrijft men de oorzaak van een infarct bij iemand die nog jong is toe aan stress waarmee hij moest omgaan. Dat klopt niet, want een infarct

doet zich alleen voor in bloedvaten die voordien gedurende lange tijd aangetast zijn door factoren zoals roken, hoge bloeddruk, diabetes of hypercholesterolemie. Bij de meeste mensen treden die factoren pas op na de puberteit of zelfs nog later, zodat hartcomplicaties pas na hun zestigste jaar hun opwachting maken. Bij familiale hypercholesterolemie daarentegen ligt het cholesterolgehalte al twee maal zo hoog als normaal... vanaf de geboorte. Familiale hypercholesterolemie heeft met andere woorden al aanzienlijke schade kunnen veroorzaken vanaf het 20ste levensjaar. Dat manifesteert zich dan door een myocardinfarct (of erger nog door plotseling overlijden) vanaf het dertigste levensjaar.

#### 4. Op welke alarmsignalen moet men letten?

Een patiënt die drager is van familiale hypercholesterolemie heeft doorgaans een normaal lichaamsgewicht. Zwaarlijvigheid heeft met deze ziekte niets te maken. Niets verradt dus

het bestaan van familiale hypercholesterolemie voor het drama toeslaat, tenzij enkele veelbetekenende signalen...

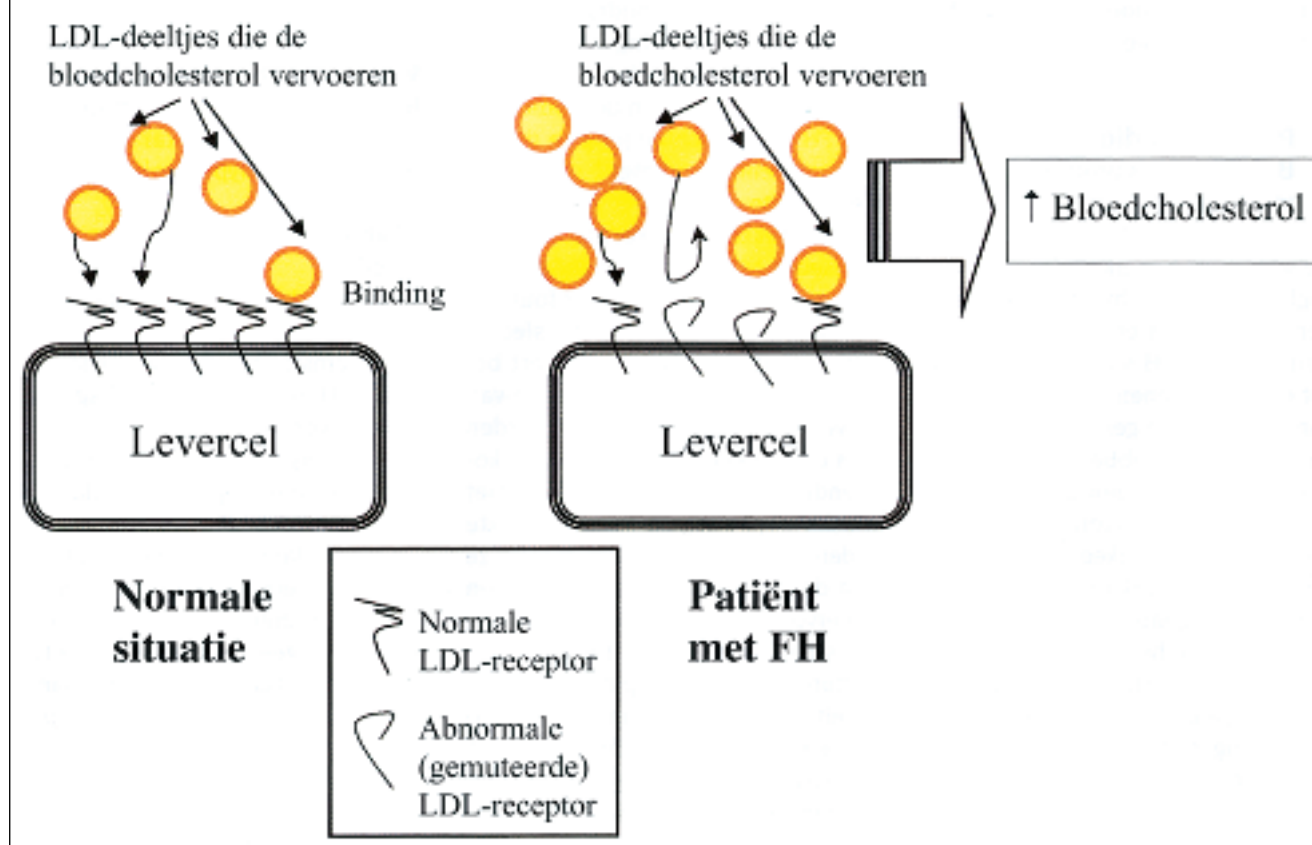
**Iedereen die in zijn familie een ouder, broer, zus, oom, tante of grootouder heeft die een hart- of beroerteprobleem heeft gehad vóór de leeftijd van 55 jaar voor mannen en 65 jaar voor vrouwen**, zou een arts moeten raadplegen om zijn cholesterolgehalte te laten bepalen en na te gaan of hij genetisch nog meer risicofactoren gemeen heeft met dat familielid. De symptomen van familiale hypercholesterolemie zijn **een zeer hoog cholesterolgehalte, van meer dan 270 mg/dl**, en een LDL-cholesterolgehalte van meer dan 180 mg/dl. Een zichtbaar maar zeldzaam teken (het komt voor bij minder dan 1 patiënt op 5) is een 'xanthoom' (zie figuur 2 en 3), dat te zien is als een kleine verhevenheid op de pezen van de rug van de hand, of vaker het feit dat de **achillespees** bij de enkel dikker aanvoelt wanneer men ze tussen duim en wijsvinger neemt (in vergelijking met de pees van iemand an-

ders). Een ander zichtbaar teken is de « **anulus corneae** », een ringvormige witachtige afzetting rond de iris. Zo'n ring is normaal bij zeventigers (uw ouders of grootouders vertonen hem zeker en vast als ze zo oud zijn) maar is een reden voor een cholesterolgehaltemeting indien de drager ervan jonger is.

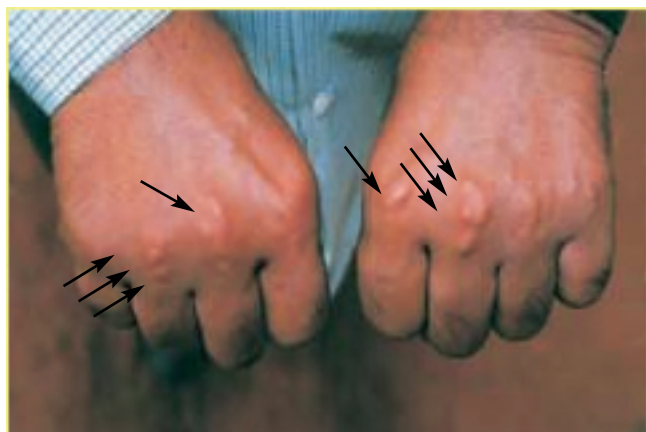
#### 5. Diagnose is werk voor een gespecialiseerd laboratorium

De diagnose laat weinig ruimte voor twijfel bij patiënten met een duidelijke familiale voorgeschiedenis, met een cholesterolgehalte van flink wat meer dan 350 mg/dl en met typische symptomen zoals xanthomen. Om van de diagnose zeker te zijn bij deze patiënten maar ook bij mensen met minder uitgesproken tekenen, doet men een beroep op genetische analyse. Voor de patiënt behelst die niet meer dan het afnemen van wat bloed. Daarna wordt dit bloedstaal ontleed in een heel gespecialiseerd laboratorium (zie informatie hieron-

**Fig. 1: Mechanisme waardoor LDL-deeltjes gevangen worden en functionele anomalie bij familiale hypercholesterolemie**



Figuur 2: Opeenhoping van cholesterol in de pees van de rug van de hand (of « Xanthoom van de strekpezen »)



der). Deze analyse is in elk geval bijzonder nuttig want een sluitende diagnose heeft niet te onderschatten gevolgen:

- Met behandeling beginnen op erg jonge leeftijd (soms vóór 20 jaar),
- Streven naar een doorgedreven verlaging van het cholesterolgehalte,
- Andere familieleden aan een opsporing onderwerpen.

### 6. Een voorbeeld van een behandelbare genetische aandoening

In tegenstelling tot de meeste aangeboren ziekten is FH gelukkig een behandelbare aandoening. Door het feit dat een van de genen afkomstig van vader of moeder gezond is (terwijl het andere onbruikbaar is), blijft 50% van de LDL-receptoren werken. Dat geeft de arts de kans om in te grijpen door het aantal normale receptoren op het oppervlak van de levercellen te stimuleren. Hoe kan dat? In de eerste plaats door de aanvoer van cholesterol uit voeding aanzienlijk te verminderen. Om tot een normaal cholesterolgehalte te komen zou evenwel een vegetarisch dieet vereist zijn, wat doorgaans niet mogelijk is. Gelukkig zijn er de statines (ZOCOR of generisch simvastatine, PRAVASINE, LESCOL, LIPITOR, CRESTOR), geneesmiddelen die de cholesterolproductie door ons lichaam verminderen en aanzetten tot de productie van meer LDL-receptoren vanuit het normaal gebleven gen.

### 7. De levensverwachting van patiënten is thans normaal

Patiënten met deze aandoening kunnen momenteel dus terugvallen op doeltreffende, veilige en bovendien volledig terugbetaalde geneesmiddelen. Statines hebben bewezen dat ze cholesterol en cardiovasculaire aandoeningen kunnen terugdringen. Het gaat overigens om dezelfde geneesmiddelen als degene die meer dan 800.000 Belgen met een banalere en niet zo omvangrijke hypercholesterolemie nemen. Bij familiale hypercholesterolemie schrijft men soms sterkere dosissen voor en doorgaans gebeurt dat ook op jongere leeftijd. Soms moet men ze ook combineren met andere medicijnen, zoals ezetimibe (EZETROL), dat de opname van cholesterol uit voeding in het lichaam vermindert en samenwerkt met de statine. Om de behandeling van deze patiënten te vergemakkelijken heeft het RIZIV een bijzondere terugbetaling uitgewerkt, specifiek voor deze patiënten. Deze « terugbetaling in categorie A » houdt **volledige terugbetaling** in voor statines en voor ezetimibe (Ezetrol®), zonder dat het de patiënt ook maar iets kost. Voor het eerst in de geschiedenis van de geneeskunde kan men zeggen dat deze patiënten een normaal cholesterolgehalte kunnen bereiken en kunnen leven zonder te moeten vrezen voor vasculaire complicaties.

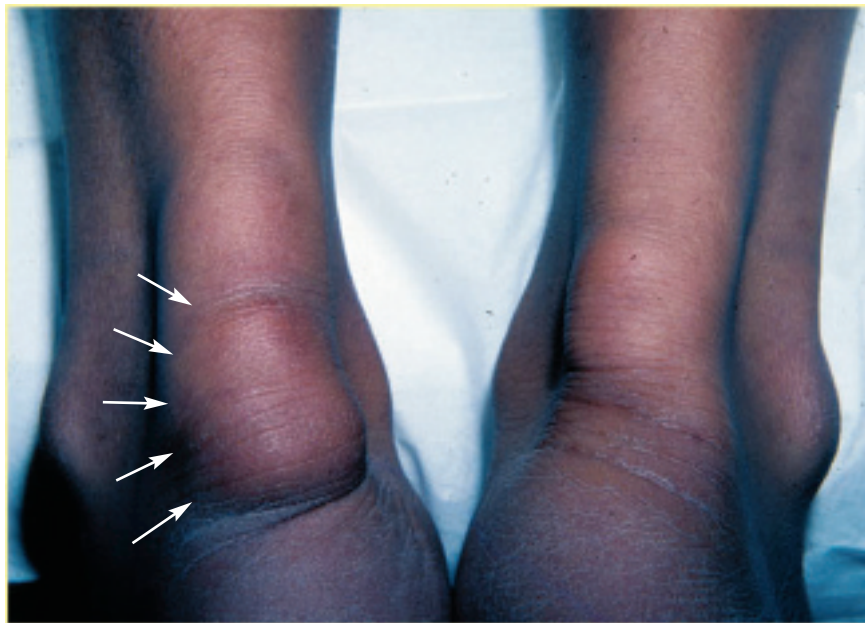
### 8. De patiënt zelf moet andere levens helpen redden

Een patiënt bij wie familiale hypercholesterolemie is aangetoond, moet een actieve rol gaan spelen. Aangezien het om een genetische aandoening met dominante transmissie gaat (wat betekent dat één ziek gen, geërfd van vader of moeder, volstaat), moet de patiënt na het ontdekken van de ziekte bij zichzelf eraan denken dat de helft van zijn naaste familie (kinderen, broers, zussen, ouders) en nog heel wat andere leden van zijn familie (kleinkinderen, ooms, tantes, neven en nichten) hetzelfde probleem kunnen hebben. De patiënt moet zich ontpoppen tot een 'gezondheidsambassadeur' voor zijn familie, want hij moet broers, zussen, neven... ervan overtuigen dat belangstelling voor hun cholesterolgehalte in dit geval hun leven kan redden. Waarom zou men ermee leven dat familieleden een ernstig infarctrisico lopen, terwijl een telefoontje kan voorkomen dat het zo dramatisch afloopt? Uiteraard zal de arts zich evenmin op de vlakte houden maar de patiënt aanzetten tot informatieverbreiding en indien nodig zorgen voor verduidelijking.

### 9. Preventie begint al in de kindertijd

Zoals we al zeiden treedt een verhoogd cholesterolgehalte bij familiale hypercholesterolemie reeds vanaf de geboorte op en ontwikkelt ook atherosclerose zich zeer vroeg. Niet zelden treft men in dergelijke families

*Figuur 3: Opeenhoping van cholesterol in de pees van de enkel (of « Xanthoom van de achillespees »)*



zevenjarige kinderen aan met een cholesterolgehalte van meer dan 300 mg/dl. Evenmin zeldzaam is dat bij een echografie atheroomplaque (op-hoping van cholesterol in de slagaderwanden) wordt vastgesteld in de slagaders van mensen die pas 18 jaar zijn.

Steeds meer gaat men er bijgevolg van uit dat de behandeling heel vroeg moet beginnen. Zeker als de ouders zelf aan hart- en vaatziekten leden voor ze 45 jaar oud waren of als het kind daarnaast nog andere risicofactoren vertoont (roken, diabetes, hoge bloeddruk, zwaarlijvigheid).

## 10. Nog veel werk aan de winkel in België

Ondanks de aanzienlijke wetenschappelijke vooruitgang en de bijzonder doeltreffende behandeling moet men met leedwezen vaststellen dat familiale hypercholesterolemie heel weinig gediagnosticeerd wordt en vaak ook te laat behandeld wordt, namelijk wanneer er al sprake is van onomkeerbare atherosclerose of, erger nog, wanneer de patiënt reeds bijvoorbeeld een hartaanval of beroerte gehad heeft.

Deze situatie is gedeeltelijk te wijten aan het feit dat hypercholesterolemie wordt voorgesteld als iets banaals dat te maken heeft met verkeerde

voeding. Misschien denkt men soms voldoende beschermd te zijn door een gezonde levenswandel en slaat men geen acht op wat onze gezondheid nochtans sterker bepaalt dan omgevingsfactoren: onze genen. Het grote publiek ziet daardoor te weinig (of *wil* niet zien) dat hart- en vaat-aandoeningen erfelijke ziekten zijn. Het is eveneens een feit dat jongeren nog te weinig belangstelling koesteren voor de preventie van cardiovasculaire ziekten. Wie kent er als tiener of twintiger zijn cholesterolgehalte? Wachten we niet al te vaak op een alarmsignaal om ons naar de dokter te reppen voor een bloedonderzoek en om naar de andere risicofactoren te laten kijken?

Voor die gebrekkige aandacht betalen we een zware tol aan mensenlevens. Het is met andere woorden de hoogste tijd om vastberaden alle FH in ons land op te sporen en doeltreffend te behandelen. Met 10% minder infarcten bij jonge mensen loont de inspanning echt wel de moeite.

## 11. Besluiten:

Familiale hypercholesterolemie (FH) bedreigt als een genetisch geprogrammeerde tijdbom de families die er drager van zijn, treft en doodt mensen op een leeftijd waarop ze verantwoordelijkheid dragen in een

gezin en als actieve burgers de drijvende kracht van onze samenleving vormen. Maar terwijl de wetenschappelijke kennis, de diagnostische middelen en de medicijnen om FH te genezen de jongste jaren aanzienlijk zijn verbeterd, gaat het nog altijd om een veronachtzaamde ziekte die verkeerdelijk het ongevaarlijke stempel van een door voeding veroorzaakte kwaal krijgt en dus fout behandeld wordt – met dramatische afloop. Patiënten en artsen informeren en vormen wordt een wezenlijke doelstelling om de komende jaren te kunnen breken met deze dramatische gang van zaken. Patiënten met deze aandoening zijn al het slachtoffer van een fout van de natuur, laten we ervoor zorgen dat ze daarnaast niet het slachtoffer worden van menselijke onverschilligheid als gevolg van gebrekkige communicatie.

**Voor meer informatie over deze aandoening en de genetische test kan men contact opnemen met dr. Olivier Descamps (descaoli@skynet.be)**

**Biografie:** Dr. Olivier Descamps werkte van 1989 tot 1991 in de USA met de professoren Michaël Brown en Joseph Goldstein, die in 1985 de Nobelprijs kregen voor hun ontdekking van de LDL-receptor. Sinds 1991 werkt hij met professor Francis Heller samen in het ziekenhuis van Jolimont (La Louvière). Zijn klinische werkzaamheden zijn toegespitst op cardiovasculaire preventie en ernstige dyslipidemieën, veelal van genetische oorsprong. Hij leidt het Centre de Recherche Médicale van Jolimont, dat binnen Wallonië aan de spits staat wat de genetica van cardiovasculaire aandoeningen betreft. Hij kreeg tal van nationale en internationale onderscheidingen voor zijn onderzoek naar familiale hypercholesterolemie en de genetica van afwijkingen in de lipidenhuishouding. Op Europees niveau is hij medestichter van het European Network of Inherited Dyslipidemia, dat alle laboratoria overkoepelt die gespecialiseerd zijn in « lipidologische genetica».