



UNIVERZITNÁ NEMOCNICA BRATISLAVA

Pažitková 4, 821 01 Bratislava

Pracovisko: Nemocnica Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LFUK a UNB

Oddelenie molekulovej a biochemickej genetiky – expertízne pracovisko pre zriedkavé choroby

cgd@sm.unb.sk, tel. 02/57290 192

## Sprievodný list k molekulárno genetickému vyšetreniu Familiárna hypercholesterolémia

Meno a priezvisko		Adresa odosielajúceho pracoviska, tel. č.  Pečiatka, kód a podpis lekára
Dátum narodenia	Pohlavie <input type="checkbox"/> muž <input type="checkbox"/> žena	
Rodné číslo	Dátum a čas odberu	
Materiál		
Zdravotná poisťovňa (kód)	Diagnóza (MKCH)	

Klinický obraz, osobná anamnéza, fyzikálny nález (xantómy, xantelazmy, arcus cornealis), laboratórny nález

Ďalšie diagnózy (endokrinopatia, pečenné, obličkové ochorenie)

Liečba:

**Skóre podľa DLCN\*:**

Meno a priezvisko pacienta/príbuzného (vzťah k pacientovi)	Celkový chol mmol/l	LDL chol mmol/l	HDL chol mmol/l	TAG mmol/l	KV ochorenie + vek manifestácie, fyzikálny nález
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					

Požadujete vyšetrenie génu:

APOB    LDLR    MLPA LDLR\*\*    PCSK9\*\*\*

**Pre indikáciu vyšetrenia je potrebné, aby pacient splnil kritériá podľa DLCNS uvedené na druhej strane a aby boli tieto uvedené v žiadanke!!!**

\* Molekulovo genetické vyšetrenie je indikované v prípade skóre podľa DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) nad 5 (v prípade definitívnej alebo pravdepodobnej diagnózy, Nordestgaard et al., 2013, consensus statement of the european atherosclerosis society)

\*\* v prípade nepotvrdenia prítomnosti patogénneho variantu v géne *LDLR* sekvenčnou analýzou

\*\*\* v prípade \*\* a nepotvrdenia prítomnosti delécie/duplikácie metódou MLPA v géne *LDLR*

**Informácia o vyšetrení:** Familiárna hypercholesterolemia tvorí skupinu autozómovo dedičných ochorení spôsobených mutáciami v génoch pre LDL receptor (*LDLR*), v géne pre Apolipoprotein B-100 (*APOB*) alebo Proproteinconvertázu subtilisin/kexin typ 9 (*PCSK9*) – autozómovo dominantné hypercholesterolemie, rarietne v géne pre LDL receptor adaptor protein (*LDLRAP1*, známy aj ako ARH) - autozómovo recesívna hypercholesterolemia. Odhaduje sa, že mutácie v týchto troch génoch tvoria 70-95% prípadov FH (genereviews.org). FH je charakterizovaná výrazne zvýšenou hladinou LDL cholesterolu, šľachovými xantómami a zvýšeným rizikom koronárnej srdcovej choroby. Ochorenie sa vyskytuje v miernejšej **heterozygotnej (heFH)** a závažnej **homozygotnej forme (hoFH)**. **Heterozygoti pre FH** majú patogénny variant v heterozygotnej forme v jednom z troch génov (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*), prevalencia je 1:200-500 (priemerné hodnoty TC: 8-15 mmol/l). **Homozygotná forma FH** môže byť zapríčinená bialelovým patogénnym variantom v jednom z uvedených génov, alebo prítomnosťou jedného patogénneho variantu v dvoch rôznych uvedených génoch. Prevalencia je 1:160000 až 1:1000000 (priemerné hodnoty TC: 12-30 mmol/l. (Nordestgaard et al 2013, genereviews.org). Bez adekvátnej liečby sa u heterozygotnej formy vyvíjajú príznaky KVO u mužov v priemere vo štvrtej dekáde a u žien v piatej dekáde života (častejšie koronárna srdcová choroba ako NCMP, Huxley et al. 2013). U pacientov s homozygotnou formou sa manifestujú závažné KV príhody v detstve, v priemere v druhej dekáde života (Kees Hovingh et al, 2013). **Molekulovo genetické vyšetrenie je indikované v prípade skóre DLNCS (Dutch Lipid Clinic Network Score) nad 5 (v prípade definitívnej alebo pravdepodobnej diagnózy), alebo v prípade splnenia kritérií podľa Simona Brooma.** Sekvenčná analýza neodhalí veľké delécie a duplikácie v géne *LDLR*, preto v druhom kroku, v prípade že použitím sekvenčnej analýzy nie je potvrdená prítomnosť patogénneho variantu, je indikovaný duplikačno/delečný skrining (analýza metódou MLPA), eventuálne následne sekvenčná analýza génu *PCSK9*.

**Kritériá pre stanovenie diagnózy FH u dospelých: modifikované podľa Dutch Lipid Clinic Network Score**

Rodinná anamnéza		skóre
-prvostupňový príbuzný s predčasným koronárnym a/alebo cievnym ochorením (muži<55, ženy <60 rokov)		1
alebo		
-prvostupňový príbuzný s LDL-cholesterolom nad 95 percentilom pre vek a pohlavie		
-prvostupňový príbuzný s tendinóznymi xantómami a/alebo arcus cornealis		2
alebo		
-deti mladšie 18 rokov s LDL-cholesterolom nad 95 percentilom pre vek a pohlavie		
Osobná anamnéza		
pacient s predčasným CAD – koronárne artériové ochorenie (muži<55, ženy <60 rokov)		2
pacient s predčasným cerebrálnym alebo periférnym cievnym ochorením (muži<55, ženy <60 rokov)		1
Fyzikálny nález		
tendinózne xantómy		6
arcus cornealis pred 45 rokom veku		4
LDL-cholesterol mmol/l	LDL-C $\geq$ 8.5	8
	LDL-C 6.5–8.4	5
	LDL-C 5.0–6.4	3
	LDL-C 4.0–4.9	1
DNA analýza, potvrdená mutácia v géne <i>LDLR</i> , <i>APOB</i> , <i>PCSK9</i>		8

**Diagnóza:**

**Skóre:**

definitívna	$\geq$ 8
pravdepodobná	6–7
možná	3–5
nepravdepodobná	<3

Materiál zaslaný na vyšetrenie: **plná krv, odber ako na krvný obraz (do EDTA minim. aspoň 1 ml)**