

Ailevi hiperkolesterolemi: Epidemiyoloji, genetik, tanı ve tarama

Familial hypercholesterolemia: epidemiology, genetics, diagnosis, and screening

Dr. Ümit Yaşar Sinan, Dr. Vedat Sansoy#

Viranşehir Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Şanlıurfa;

#İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet– Ailevi hiperkolesterolemi (AH), plazma düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinde ciddi yükselmeye neden olan ve hayatın erken dönemlerinde kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artıran, otozomal dominant (OD) geçişli genetik bir bozukluktur. Hastalığın homozigot ve heterozigot AH olmak üzere iki şekli bulunmaktadır. AH olgularının %85'ten fazlası LDL Reseptörü (LDL-R) genindeki kalıtsal mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Hastalık daha az olarak apolipoprotein B (Apo B), pro-protein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) veya nadiren LDLR adaptör protein 1 (LDLRAP 1) proteinlerini kodlayan genlerde mutasyon sonucu oluşur. Özellikle çocukluk yaş grubunda olmak üzere hayatın her döneminde sıklıkla tanısı gözden kaçabilen ve yeterince tedavi edilmeyen bir hastalıktır. Olguların ancak yaklaşık %20'sinde tanı konur. AH hastalarında erken başlangıçlı KVH riski normal popülasyona göre 20 kat yüksektir. Erken teşhis, uygun korunma ve tedaviye olanak sağlayarak KVH'ye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltır. AH'nin klinik tanısında kabul edilmiş uluslar arası tek tanı kriter dizisi yoktur. En sık kullanılan ve geçerliliği istatistiksel-genetik olarak kabul gören tanı kriteri dizileri Amerika Birleşik Devletleri kaynaklı 'Erken Ölümden Korunmak İçin Erken Teşhis Koy' (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death-MEDPED), Birleşik Krallık kaynaklı "UK Simon Broome" ve Hollanda kaynaklı "Dutch Lipid Clinic" kriterleridir. Erken tanı ve KVH'den korunma için AH'li hastanın bütün birinci derece yakınları lipit düzeyleri yönünden taramadan geçirilmelidir. AH'de teşhis ve klinik yönetim için genellikle genetik tarama gerekli değildir ancak tanı belirgin değilse yararlı olabilir.

Ailevi hiperkolesterolemi (AH), plazma düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerinde ciddi yükselmeye neden olan ve hayatın erken dönemlerinde artmış kardiyovasküler (KV) hastalık riski yaratan, lipid metabolizmasının otozomal dominant (OD) geçişli genetik bir bozukluğudur. [1-4] AH en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 620.000 kişi bu hastalıktan etkilenmiştir. [2,5,6]

Summary– Familial hypercholesterolaemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by elevated plasma levels of low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and increased risk of premature coronary heart disease. There are two types of FH, namely homozygous and heterozygous FH. FH is most commonly (85%) attributable to mutations in the LDL receptor (LDL-R) gene. Other rare causes are the mutations of genes encoding apolipoprotein B (Apo B), pro-protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and LDL adaptor protein 1 (LDLRAP 1). FH is both underdiagnosed and undertreated, particularly among children. Approximately 20% of patients are diagnosed and, of those, only a small minority receive appropriate treatment. The risk of premature coronary heart disease (CHD) is elevated about 20-fold in untreated FH patients. Early diagnosis of FH enables prompt treatment and prevention of consequent morbidity and mortality from premature CHD. There is no single internationally accepted set of criteria for the clinical diagnosis of FH. The most commonly used are the US (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death) MEDPED, the UK (Simon Broome), and the Dutch Lipid Clinic sets of criteria that have been statistically and genetically validated. For early diagnosis and prevention of CVD, testing lipid levels in all first-degree relatives of diagnosed FH patients is necessary. Genetic screening for FH is generally not needed for diagnosis or clinical management, but may be useful when the diagnosis is uncertain.

İlk kez 1938'de Norveçli Doktor Carl Müller AH hastalarında yükselmiş serum kolesterolü, tendon ksantomları ve koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonlar arasında ilişki bulunduğunu fark etmiştir. [7] 1964'te AH'nin OD geçişli bir hastalık olduğu tanımlanmış ve hastalık, fenotipik ciddiyetine göre hafif form (heterozigot) ve şiddetli form (homozigot) olarak sınıflandırılmıştır. [8] Brown ve Goldstein dolaşan kandaki LDL partiküllerinin hücre yüzeyinde bulunan reseptörler

aracılığıyla hücre içine alındığını bulmuşlar ve bu reseptörlere LDL reseptörü (LDL-R) adını vermişlerdir.^[9] Bu iki bilim adamı 1986'da OD hiperkolesterolemiye neden olan moleküler defektin LDL-R kodlayan gende işlevsel mutasyon sonucu meydana geldiğini bulmuşlar ve bu buluş kendilerine 'Nobel Ödülü'nü kazandırmıştır.^[10]

AH, Fredrickson sınıflamasına göre genellikle tip 2a hiperlipidemi hastalarını içermektedir fakat tip 2b hatta tip 3 hiperlipidemi hastaları da bu grupta yer alabilmektedir.^[11,12] Heterozigot AH (HeAH) hastaları tedavisiz bırakılırsa erkeklerde 4. dekatta, kadınlarda ise 5. dekatta KV hastalıklara ait klinik semptomlar başlar.^[1] Buna karşın homozigot AH (HoAH) olgularında ciddi KV olaylar ortalama yirmili yaşlarda hatta erken çocukluk döneminde ortaya çıkar.^[1] 60 yaş altı miyokart enfarktüsü (ME) olgularının yaklaşık %5'i, 45 yaş altı ME olgularının neredeyse %20'si AH nedeniyle meydana gelir.^[13,14] AH özellikle çocukluk yaş grubunda olmak üzere hayatın her döneminde sıklıkla tanısı atlanan ve yeterince tedavi edilmeyen bir hastalıktır. Bazı verilere göre AH hastalarının yaklaşık %20'sine tanı konmakta ve sadece küçük bir hasta grubu yeterince tedavi edilmektedir.^[3] Uygun tarama protokolleri, erken tanı ve tedavi sayesinde AH'ye bağlı erken yaşta görülen KV hastalıklara karşı korunmada önemli ilerlemeler sağlanabilir.^[15] Son yıllarda yaşam tarzı değişikliklerine artan uyum ile KV hastalık görülme oranlarında azalma meydana gelmiştir.^[16] HoAH, nadir görülen (prevalansı 1/1 milyon) ve heterozigot (prevalansı 1/500) forma göre daha erken ve şiddetli KV hastalık ile karakterize bir klinik tablodur.^[1] HoAH, kendi içinde LDL-R aktivitesine göre reseptör-negatif (LDL-R aktivitesi normalin \leq %2'si) ve reseptör-defektif (LDL-R aktivitesi normalin %2-25'i) olmak üzere ikiye ayrılır. Anne ve babası heterozigot AH taşıyıcısı olan bir çocukta %25 olasılıkla defektif iki gen de aktarılır ve homozigot AH (anne ve babadan aktarılan mutant genler aynı ise) veya birleşik ("compound") heterozigot AH (anne ve babadan aktarılan mutant genler farklı ise) meydana gelir.^[2] HoAH hastalarında total kolesterol (TK) ve LDL-K düzeyleri sırasıyla 650-1000 mg/dl arasında (17-26 mmol/L) ve >600 mg/dl (15.5mmol/L) olarak seyredir.^[3] Ayrıca bu hastalarda azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve normal trigliserid düzeylerine rastlanır. Plazma lipoprotein(a) düzeyleri de sıklıkla yükselmiştir.

HoAH hastalarında hastalığın belirleyici lezyonları olan tendinöz ve tüberöz ksantomları da içeren çoğul ksantom tipleri, ksantelezma ve palmar ksantomlar erken çocukluk çağlarında ortaya çıkar.^[6] Çocukluk döneminde başlayan hızlanmış ateroskleroz,

aort kökünü etkileyerek valvüler ve supralvalvüler aort darlığına neden olur ve daha sonra koroner arterlerin ostiyumlarına kadar uzanır. Tedavi edilmemiş reseptör-negatif HoAH hastaları 2. dekattan sonra nadiren hayatta kalırlar. Reseptör-defektif grup biraz daha iyi prognoza sahip olmakla birlikte erken 30'lu yaşlarda aterosklerotik vasküler hastalıktan etkilenir.^[6,17-19]

HeAH, en sık görülen kalıtsal hastalıklardan biridir (Batı toplumunda prevalansı 1/300-500).^[1] Bazı toplumlarda (Lübnanlı Hristiyanlar, Fransız asıllı Kanadalılar ve Hollandalı Afrikalılar, Aşkanez Yahudileri, Asyalı Hintliler gibi Güney Afrika toplulukları) 1/50-100 gibi yüksek prevalansta gen taşıyıcılığı görülmektedir.^[6] HeAH hastalarında TK ve LDL-K düzeyleri sırasıyla 350-550 mg/dl (9-14 mmol/L) ve 200-400 mg/dl (5-10 mmol/L) arasında seyredir.^[3,2]

LDL-R gen mutasyonu sonucunda oluşan yüksek serum LDL-K gibi anahtar lipoprotein partiküllerinin plazma seviyeleri; vasküler endotel hasarı, monositlerin makrofaj ve köpük hücrelerine dönüşümü, aterosklerotik lezyonların gelişimi, erken başlangıçlı koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve aort darlığı gibi kapak hastalıklarının oluşumunda ana belirleyicilerdir.^[21-23] AH sıklıkla ciltte kolesterol birikimine neden olarak ksantomları meydana getirir (Şekil 1). Ksantelezma göz kapağı çevresindeki lipit birikimleridir (Şekil 2). Lipit birikimi, korneada da olur ve erken başlangıçlı korneal arkusa neden olur. Ksantomlar ve korneal arkus AH için patognomoniktir ve 3-4 kat artmış KV hastalık ile ilişkilidir.^[24,25]

Genetik

AH, LDL-K düzeylerini belirleyen LDL-R, apolipoprotein B (Apo B), pro-protein konvertaz subti-

Kısaltmalar:

AH	Ailevi hiperkolesterolemi
Apo B	Apolipoprotein B
HeAH	Heterozigot AH
HoAH	Homozigot AH
KV	Kardiyovasküler
LDL-K	Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LDLRAP 1	LDL-R adaptör protein 1
LDL-R	LDL reseptörü
ME	Miyokart enfarktüsü
OD	Otozomal dominant
OR	Otozomal resesif
PCSK9	Pro-protein konvertaz subtilisin/keksin 9
TK	Total kolesterol



Şekil 1. Homozigot ailevi hiperkolesterolemi hastasında yüzeysel lipit birikimi olmaksızın el ve parmaklarda ekstansör tendon ksantomları. (Dr. M. Kayıkçıoğlu'nun arşivinden).



Şekil 2. Heterozigot ailevi hiperkolesterolemi hastasında üst göz kapağından burun köküne uzanan sarı renkli ksantelezm (beyaz ok). (Dr. M. Kayıkçıoğlu'nun arşivinden).

lisin/keksin 9 (PCSK9) veya nadiren LDL-R adaptör protein 1 (LDLRAP 1) proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişir.^[5] Bir Fransız kohortundaki araştırmaya göre her bir genin hastalığa ilgili katılım oranları LDL-R geni için %73.9, Apo B geni için %6.6 ve PCSK9 geni için %0,7'dir.^[26] Hastaların %18'inde ise hiçbir genetik mutasyon bulunamamıştır. Bu da hastalıkla ilgili hala bilinmeyen genetik mutasyonların olduğunu göstermektedir.

LDL-R, hepatosit yüzeyinde yerleşen glikoprotein yapıda bir reseptördür. LDL partikülünün yüzeyindeki Apo B-100'e bağlanarak reseptör-ligand kompleksi oluşturur ve bu kompleks endositoz ile hücre içine alınır.^[27] LDL-R'yi kodlayan gen 19. kromozomun kısa kolunda bulunur (19p13.1-13.3). AH olgularının

%85-90'ında bu gende mutasyon mevcuttur.

LDL-R geninde AH'ye yol açan >1700 mutasyon tanımlanmıştır.^[2,30] Bu mutasyonlar LDL-R'de kısmi veya tam işlev kaybına neden olur. Sonuçta LDL-K kandan temizlenemez ve serum LDL-K düzeyi artar. LDL-R defektine göre 5 ana sınıf tanımlanmıştır.^[28,29] Bunlar:

- Sınıf 1: LDL-R hiç sentezlenemez.
- Sınıf 2: LDL-R'nin endoplazmik retikulumdan Golgi cisimciğine transportu gerçekleşmemektedir.
- Sınıf 3: LDL-R, defektif Apo B-100 (R3500Q) veya LDL-R yüzünden LDL partikülüne bağlanamaz.
- Sınıf 4: LDL-R bağlanmış LDL partikülleri reseptör aracılı endositoza uğramak üzere kltrin kaplı çukurlarda toplanamaz.
- Sınıf 5: LDL-R'nin endositoz sonrası lizozomlardan ayrılarak hücre yüzeyine geri dönüşümü gerçekleşmemektedir.

Apo B mutasyonuna bağlı hiperkolesterolemi, Ailevi Defektif Apo B (Familial Defective Apo B) olarak isimlendirilir. Bu, OD hiperkolesterolemiden ayrı edilemeyen bir genetik bozukluktur. Apo B lipoproteinini kodlayan gen 2. kromozomun kısa kolunda yer alır (2p24-p23). Bu gende meydana gelen bir mutasyon LDL-R'ye LDL partiküllerinin bağlanmasını engeller ve plazma LDL-K düzeyi yükselir.^[31] En sık görülen Apo B gen mutasyonu Arg3500Gln mutasyonudur ve Kuzey Avrupa toplumlarında AH'nin %5-10'nu oluşturur.

PCSK9, LDL-R'nin yıkımını düzenleyen konvertaz fonksiyonlu bir enzimdir.^[32] 2003'te PCSK9 geninde, fonksiyon kazanımına neden olan iki mutasyonun OD hiperkolesterolemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[33] Tersine PCSK9 geninde işlev kaybına neden olan mutasyonlar azalmış LDL-K düzeyleri ile ilişkilidir.^[34] PCSK9, LDL-R-LDL kompleksine ekstraselüler alanda bağlanır ve endositozu takiben LDL-R'yi lizozomal yıkıma yönlendirir.^[35] LDLRAP 1 geninin kodladığı adaptör protein LDL-R'nin hepatosit içinde taşınmasını düzenler. 1. kromozomun kısa kolunda (1p36-35) yer alan bu gende işlevsel kayba neden olan mutasyonlar oldukça nadir bir hiperkolesterolemi nedeni olan otozomal resesif (OR) hiperkolesterolemiye neden olurlar.^[36,37] LDL-K'n hücre içine alımı kltrin

kaplı çukurcuklar sayesinde olur ve LDLRAP 1 tarafından kolaylaştırılır. Bu mutasyon sonucunda ligand-reseptör kompleksi hücre içine alınamaz ve plazma LDL-K'nın düzeyi yükselir. OR hiperkolesteroleminin diğer seyrek formları adenosin trifosfat bağlayıcı kaset G alt ailesi üye 5 veya 8 (adenosine triphosphate-ATP binding cassette subfamily G member 5,8-ABCG5/ABCG8) ve safra asidi sentezinde ilk basamak enzimi olan kolesterol 7-alfa hidroksilaz (CYP7A1) enzim kusuruna bağlı sitosterolemiyi (hücre içi kolesterol birikimi) içermektedir. Bu kusurlu enzim ve proteinler sonucunda intrahepatik kolesterol düzeyleri artmakta ve LDL-R'nin hücre yüzeyinde ekspresyonu azalmaktadır.^[38] CYP7A1 kusuru ciddi hiperkolesterolemiye neden olan en nadir OR durumdur.

Sözen ve ark.,^[39] Türk toplumunda AH'nin moleküler temelini araştırmışlardır. Hacettepe İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne başvuran 36 pediatrik AH hastasında LDL-R geninde 10 yeni ve 7 bilinen mutasyon saptamışlardır. Buna göre W556R, defektif LDL-R allelleri içinde en sık görülen (%21.4) mutasyon olarak bulunmuş, hiçbir hastada Apo B geninde R3500Q mutasyonu saptanmamıştır.^[39] Bu çalışma ülkemizde AH'nin genetik temelini araştıran tek çalışmadır ve olgu sayısı kısıtlıdır. Bu yüzden Türkiye genelini yansıtmamaktadır. AH farkındalığının çok yetersiz olduğu ülkemizde daha fazla olgu içeren geniş genetik taramalara gereksinim vardır.

Tanı

AH özellikle çocukluk döneminde tanısı atlanan ve yeterince tedavi edilmeyen bir hastalıktır. Olguların yaklaşık %20'sinde tanı konur.^[3] AH hastalarında erken başlangıçlı KV hastalık riski normal popülasyona göre 20 kat artmıştır.^[3] Erken tanı, uygun korunma ve tedaviye olanak sağlayarak KV morbidite ve mortaliteyi azaltır. Klinik bulgular tanıyı koymada ilk yaklaşımı oluştururlar. AH tanısında aile öyküsü, klinik bulgular (özellikle tendon ksantomları) ve yüksek kolesterol düzeyi kombinasyonundan yararlanır. AH tanısı konmadan önce hipotiroidi, hepatik ve renal hastalıklar gibi ikincil hiperkolesterolemi nedenleri dışlanmalıdır.

AH'nin fiziksel bulgularının duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü yüksektir. Tendon ksantomlarının tanısı sadece inspeksiyonla konulmamalı, dikkatli bir şekilde lezyonlar palpe edilmelidir. En sık Aşil tendonunda, daha az sıklıkta el parmaklarının ekstan-sör tendonlarında (Şekil 1), en az sıklıkta ise patellar

tendonunda görülürler. Tendon ksantomları aslında AH için patognomoniktir, fakat olguların yarısından daha azında meydana gelir ve toplumlar arasında görülme oranı değişkenlik gösterir.^[3] Geniş bir Utahlı AH'li hasta grubunda ksantom prevalansı hasta yaşı eksi 10 olarak hesaplanmıştır. Bir başka deyişle 30 yaşında prevalans yaklaşık olarak %20'dir.^[40] Tendon ksantomları gençlerde daha seyrek. Aşil tendonundaki ksantomlar tendinite bağlı meydana gelir ve AH'de normal popülasyona göre 6 kat daha sık görülür.^[41] Bazı HeAH'li hastalarda trigliseritten zengin kalıntıların birikmesi sonucu daha az sıklıkta tüberöz ksantomlar meydana gelir. HoAH hastalarında ise kalıntı birikimi daha sıktır ve dolayısıyla tüberöz ksantomlar daha sık meydana gelir.^[6] Ayrıca Sitosterolemi de tüberöz ve tendinöz ksantomlara neden olabilir.

Korneal arkus (yarım veya tam) eğer 45 yaşından önce meydana gelirse AH için tanı koydurucudur. Ne ksantelazma ne de tüberöz ksantom AH'ye özgün değildir ancak genç hastalarda görülürse akla AH gelmelidir.^[3] Buna karşılık bu fiziksel bulgulardan herhangi birinin görülmemesi AH tanısını dışlamaz.

AH'nin klinik tanısında kabul edilmiş uluslararası bir tanı kriteri dizisi yoktur. En sık kullanılan ve istatistik-genetik olarak kabul gören tanı kriteri dizileri Amerika Birleşik Devletlerinde MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death- Erken Ölüm-den Korunmak İçin Erken Teşhis Koy)^[42] Birleşik Krallık'taki UK Simon Broome^[43] ve Hollanda'daki Dutch Lipid Clinic^[44] kriterleridir (Tablo 1).^[1,27] Kriterler İngiliz ve Hollandalı gruplar tarafından geliştirilmiş ve özgeçmiş, aile öyküsü, fiziksel bulgular ve genetik mutasyonlara ilaveten kolesterol düzeylerini içermektedir. Bu kriterlere göre hastalar kesin, muhtemel ve olası AH gruplarına sınıflandırılmıştır.^[43,44] MEDPED kriterlerinin farkı ise sadece kolesterol düzeylerinin tanı kriteri olarak kullanılmasıdır.

AH tanısında kullanılan klinik kriterlerin maliyeti düşüktür ve AH'li diğer aile bireylerini belirlemede oldukça yardımcıdır. Bununla birlikte genel popülasyondaki indeks olgulara tanı koymada geçerliliği kesin değildir.^[27] Genetik testler patolojik mutasyonu ortaya çıkararak AH'nin kesin tanısını koydurabilirler. Ayrıca İngiliz [National Institute of Clinical Excellence (NICE)] kılavuzu AH tanısını koymada kapsamlı genetik analizin LDL-K taramasına göre klinik olarak daha etkili ve daha uygun maliyetli olduğunu belirtmiştir.^[45] Kusurlu genin belirlenmesi, bazı feno-

Tablo 1. Ailevi hiperkolesteroleminin klinik tanısı için kriterleri

ABD: MEDPED kriterleri					
Total kolesterol (ve LDL-K) düzeyleri, mg/dl					
Yaş (yıl)	Birinci derece akraba	İkinci derece akraba	Üçüncü derece akraba	Normal popülasyon	Risk
<18	220 (155)	230 (165)	240 (170)	270 (200)	
20	240 (170)	250 (180)	260 (185)	290 (220)	%98 özgüllük
30	270 (190)	280 (200)	290 (210)	340 (240)	%87 duyarlılık
40+	290 (205)	300 (215)	310 (225)	360 (260)	
Total kolesterol (ve LDL-K) düzeyleri	Artı				Risk
Birleşik Krallık: "Simon Broome Registry" kriterleri					
Erişkin: >290 (190) mg/dl	DNA mutasyonu				Kesin AH
Çocuk: >260 (155) mg/dl	Hastada veya birinci/ikinci derece akrabasında tendon ksantomları				Kesin AH
	İkinci derece akrabada <50 yaş veya birinci derece akrabada <60 yaş				
	ME için aile öyküsü veya erişkin birinci veya ikinci derece akrabada >290 mg/dl TK veya çocuk ya da < 16 yaş 260 (155) mg/dl TK için aile öyküsü				Olası AH
Hollanda: "Dutch Lipid Clinic" kriterleri					
Puan	Özellik				Risk
1 puan	Birinci derece akrabada erken başlangıçlı KVH veya >95.persantilde LDL-K düzeyi veya erken başlangıçlı PAH veya SVH veya 155-189 mg/dl LDL-K düzeyi				
2 puan	Birinci derece akrabada tendinöz ksantom veya korneal arkus veya <18 yaş birinci derece akrabada >95. persantilde LDL-K düzeyi veya KAH öyküsü				
3 puan	190-249 mg/dl arasında LDL/K düzeyi				Olası AH (3-5 puan)
4 puan	<45 yaş altı hastada korneal arkus				
5 puan	250-329 mg/dl arasında LDL-K düzeyi				
6 puan	Tendon ksantomu				Muhtemel AH (6-7 puan)
8 puan	>330 mg/dl LDL-K düzeyi veya LDLR geninde fonksiyonel mutasyon				Kesin AH (≥8 puan)

AH: Ailevi hiperkolesterolemi, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, TK: Total kolesterol, KVH: Kardiyovasküler hastalık, PAH: Periferik arter hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık, KAH: Koroner arter hastalığı, ME: Miyokart enfarktüsü, LDLR: LDL reseptörü.

tipik özelliklere dikkat çektilererek erken tanı ve tedaviye olanak sağlar. Ayrıca, tedavi stratejisini etkileyen prognostik belirleyici görevini üstlenebilir. Şiddetli fenotipik özellikler gösteren hastalarda genellikle iş-

levsel mutasyonlar mevcuttur. Moleküler tanı için genetik testler zorunludur fakat yakın tarihli bir çalışmada KV hastalık riskini belirleyen moleküler defekt değil LDL-K düzeyi olduğu gösterilmiştir.^[46] Tablo

Tablo 2. Ailevi hiperkolesterolemi tanısı için sıklıkla kullanılan LDL-K kategorileri

Kategori	Tanım	Yaşa göre LDL-K düzeyi (mg/dl)		
		< 20 yaş	20-29 yaş	> 30 yaş
1	Genel popülasyon 95. persantil	130	160	190
2	%80 1. derece akrabalarında AH var	150	170	200
3	%80 genel popülasyonda AH var	190	220	260
4	%99 genel popülasyonda AH var	220	240	280
5	%99.9 genel popülasyonda AH var	240	260	300

* Bu LDL-K sınır değerleri AH hastalarında ve genel popülasyonda Gaussian (normal) dağılım analizinden elde edilmiştir. Varsayılan değerler açlık lipid düzeyleridir. AH: Ailevi hiperkolesterolemi, LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol.

2’de tanımlanan LDL kriterleri kullanıldığında ilave herhangi bir aile öyküsü olmayan bir hastada ‘kesin’ AH tanısı aşağıdaki kriterlere göre konabilir:

- DNA testi ile gösterilmiş AH’ye neden olan bir mutasyon + kategori 1 veya 2 LDL-K düzeyi.
- Tendon ksantomu + kategori 2 LDL-K düzeyi.
- < 20 yaş hastada kategori 5 LDL-K düzeyi (çok sayıda etkilenmiş aile bireyi olması gerekli değildir). > 20 yaş hastada kategori 5 LDL-K bulunması ise herhangi bir ilave aile öyküsü olmadan ‘muhtemel’ AH tanısı koydurur.

İki veya daha fazla akrabada olmak üzere yeni tanı konmuş aile öyküsü olan bir hastada ‘kesin’ AH tanısı aşağıdaki kriterlere göre konabilir:

- Bir aile bireyinde kategori 4 LDL-K düzeyi + 1. dereceden bir akrabada kategori 2 LDL-K düzeyi. İlave aile öyküsü olmadığında kategori 4 LDL-K düzeyi ‘muhtemel’ AH tanısı koydurur.
- Herhangi iki 1. derece akrabada kategori 3 LDL-K düzeyi.
- Kategori 2 LDL-K düzeyine sahip ‘kesin’ AH tanısı almış 1. dereceden bir akraba.

Tarama

Tüm birinci basamak sağlık hizmeti verenler ve konuyla ilişkili uzmanlar, tüm çocukların ve erişkinlerin AH açısından taranması ve tanı alan hastalarda tedavinin başlatılmasından sorumludur. Birinci dereceden bir akrabasında erken başlangıçlı koroner arter hastalığı (erkekler için <55 yaş, kadınlar için <65 yaş) ve/veya yüksek kolesterol aile öyküsü olan kişilerde AH’den şüphelenilmelidir.^[2] Özellikle genç hastalarda 2. dereceden akrabalarda erken ME veya diğer ko-

roner olayların sorgulanması yararlıdır. AH’nin erken tanısı en iyi taramanın çocuklarda 9-11 yaşları arasında, erişkinlerde ise 20 yaşından önce başlatılması ile konur (Tablo 3).^[3,47] AH öyküsü veya erken başlangıçlı koroner arter hastalığı öyküsü olan ailelerde tarama 2 yaşında başlatılmalıdır.^[3] AH tanısında “MEDPED”, “Dutch Lipid Clinic Network” ve “Simon Broome Registry” kriterlerinden yararlanılır.^[3,42] İki veya daha fazla aile bireyinde pozitif öykü ile birlikte yükselmiş LDL-K düzeyi, pediatrik yaş grubunda AH saptanan bir aile bireyi öyküsü veya hastada veya 1. dereceden bir yakınında tendon ksantomu görülmesi klinik tanı konmasını sağlar.^[3] Hastalığın fiziksel bulguları (tendon ksantomları ve korneal arkus) sıklıkla özgüldür ancak yoklukları AH tanısı için dışlayıcı değildir.^[3]

Çocuklarda, adolesanlarda veya genç erişkinlerde tedavisiz açlık LDL-K düzeyi ≥ 160 mg/dl veya HDL-dışı kolesterol düzeyi ≥ 190 mg/dl ise; >20 yaş erişkinlerde açlık LDL-K düzeyi ≥ 190 mg/dl veya HDL-dışı kolesterol düzeyi ≥ 220 mg/dl ise AH’den kuşkulandırılmalıdır. Genel popülasyonda ≥ 30 yaş kişilerde LDL-K düzeyi ≥ 250 mg/dl, 20-29 yaş arası kişilerde LDL-K düzeyi ≥ 220 mg/dl ve ≤ 20 yaş kişilerde LDL-K düzeyi ≥ 190 mg/dl ise AH olma olasılığı %80’dir.^[42] Aşağıdaki bulgular klinisyeni AH açısından kuşkulandırmalı ve henüz yapılmadıysa lipid profilini araştırmaya yönlendirmelidir;

- Herhangi bir yaşta görülen tendon ksantomları (çoğunlukla Aşil tendonu ve parmakların ekstan-sör tendonlarında nadiren patellar veya triseps tendonunda). Klinik olarak tanımlanabilir bu nodülerite veya tendon kalınlaşmaları lipid yüklü histiositlerin infiltrasyonu ile oluşur.

Tablo 3. Amerikan Ulusal Lipid Birliđi (National Lipid Association - NLA) tarama önerileri

- Yüksek serum kolesterol düzeyleri için kapsamlı tarama önerilir. Tedavi edilmemiş kişilerde açlık LDL-K veya HDL-dışı-K aşağıdaki gibiyse AH'den şüphelenilmelidir:
 1. Erişkin (≥ 20 yaş): LDL-K ≥ 190 mg/dl veya HDL-dışı-K ≥ 220 mg/dl
 2. Çocuk, adolesan, ve genç erişkin (< 20 yaş): LDL-K ≥ 160 mg/dl veya HDL-dışı-K ≥ 190 mg/dl
- Bu düzeyde kolesterol düzeyine sahip tüm bireylerin birinci derece akrabalarında yüksek kolesterol veya kalp hastalığı için aile öyküsü varsa dikkate alınmalıdır. Hiperkolesterolemi veya erken başlangıçlı KAH (erkek için < 55 yaş, kadın için < 65 yaş) için pozitif aile öyküsü olanlarda AH görülme olasılığı yüksektir.
- Erken başlangıçlı KVH veya yüksek kolesterol düzeyleri için aile öyküsü olan çocuklarda kolesterol taraması 2 yaşında yapılmalıdır. Bütün bireyler 20 yaşına kadar taranmış olmalıdır.
- AH hastalarının tümünde görülmemekle birlikte tanı konmamış kişilerde aşağıdaki bulgular klinisyeni AH için şüphelendirmeli ve lipid profili incelenmelidir:
 1. Herhangi bir yaşta görülen tendon ksantomları (sıklıkla Aşil tendonu ve parmakların ekstansör tendonlarında, daha az sıklıkta triseps ve patellar tendonda)
 2. < 45 yaş hastada korneal arkus
 3. < 20 yaş hastada tüberöz ksantom ve ksantelazma
- Genel popülasyon taramasında aşağıdaki LDL-K düzeyleri bulunan bireylerde AH olasılığı %80'dir. Bu LDL-K düzeyleri klinisyeni AH tanısına yönlendirmeli ve hastanın aile öyküsünü ayrıntılı sorgulanmalıdır:
 1. ≥ 30 yaş hastalarda ≥ 250 mg/dl LDL-K düzeyi
 2. 20-29 yaş arası hastalarda ≥ 220 mg/dl LDL-K düzeyi
 3. < 20 yaş hastalarda ≥ 190 mg/dl LDL-K düzeyi.

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol, HDL-K: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol, AH: Ailevi hiperkolesterolemi, KAH: Koroner arter hastalığı, KVH: Kardiyovasküler hastalık.

- 45 yaş altında ortaya çıkan korneal arkus.
- 20-25 yaş arası hastalarda sarı-turuncu tüberöz ksantomlar veya ksantelazma.

Genetik hastalık riski taşıyan bireylerin saptanması için aile taraması kademeli tarama ("cascade screening") olarak adlandırılır. Amerikan Ulusal Lipid Derneđi (National Lipid Association-NLA) genetik bir bozukluk için riskli aile bireylerini taramada kademeli taramayı önermektedir. Erken tanı ve KV hastalıktan korunma için AH'li hastanın tüm birinci derece yakınları kademeli taramadan geçirilmelidir.^[2,48,49] Kademeli taramada, AH tanısı konan bir hastanın tüm birinci derece yakınları AH kanıtı için lipid taramasına alınır.^[2,48,49] AH yakalama olasılığı hastanın birinci derece yakınlarında %50, ikinci derece yakınlarında %25 ve üçüncü derece yakınlarında ise %12.5'tir.^[2,48,49] Kademeli tarama nitelendirilmesi AH tanısı almış hastanın birinci derece yakınlarının ardeşik taranması ve AH tanısı alan her hastadan sonra başlangıç testlerinin ilave birinci derece akrabalara uygulanması nedeniyle yapılmıştır.^[50] Kademeli taramanın AH'li diğer aile bireylerini yakalamada düşük

maliyetli olduğu gösterilmiştir.^[51] NICE kılavuzu da tanı aracı olarak kademeli taramayı DNA testi ve kolesterol ölçümüyle birlikte önermektedir.^[51]

AH'de tanı ve klinik yönetim için genellikle genetik tarama gerekli değildir ancak tanı aşikar değilse yararlı olabilir. Hastalığa neden olan mutasyonun saptanması hastayı tedaviye katılım konusunda teşvik eder. Daha önce hastalığa neden olan bir genetik mutasyona rastlanan ailelerde genetik testler, tanı için altın standarttır. Özellikle AH düşündüren yüksek düzeylerde LDL-K'sı olan bir aile bireyi olan ailelerde genetik test faydalıdır. Yine AH için yüksek kuşku bulunan ve yeni tanı konmuş ailelerde genetik test özgün mutasyonu göstererek tanıya yardımcı olur. Aile öyküsü olmayan ancak AH olasılığı yüksek kişilerde genetik taramaya uygun adaylardır. Bununla birlikte genetik testlerin bazı kısıtlılıkları vardır. 'Olası' AH tanısı olan hiperkolesterolemik hastalar arasında genetik mutasyon görülme oranı %50 iken, fenotipik olarak AH tanısı daha kesin olan hastalar arasında bu oran %86'ya yükselir.^[52] Buna rağmen güncel genetik yöntemlerle bile tanı koyma oranları göz ardı edilemeyecek kadar düşüktür.^[53] NLA kılavuzu da AH

tanısında ve tedavi seçiminde genetik testlerin veya DNA testlerinin gerekli olmadığını vurgulamış ve genetik testlerin tanının belirsiz olduğu durumlarda kullanılmasını önermiştir.

Yazar(lar) ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir ilgi çakışması (conflict of interest) yoktur.

Kaynaklar

- Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2013;34:962-71. [CrossRef](#)
- Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, Rader DJ. Familial Hypercholesterolemias: Prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *Journal of Clinical Lipidology* 2011;5:9-17. [CrossRef](#)
- 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. [CrossRef](#)
- Robinson JG. Management of Familial Hypercholesterolemia: A Review of the Recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Manag Care Pharm* 2013;19:139-49.
- Liyanage KE, Burnett JR, Hooper AJ, van Bockxmeer FM. Familial hypercholesterolemia: epidemiology, Neolithic origins and modern geographic distribution. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48:1-18. [CrossRef](#)
- Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al., editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2863-913.
- Muller C. Xanthoma, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand* 1938;95:75-84. [CrossRef](#)
- Khachadurian A. The inheritance of essential familial hypercholesterolemia. *Am J Med* 1964;37:402-7. [CrossRef](#)
- Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: a genetic defect in the low-density lipoprotein receptor. *N Engl J Med* 1976;294:1386-90. [CrossRef](#)
- Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34-47. [CrossRef](#)
- Wu LL, Hopkins PN, Xin Y, Stephenson SH, Williams RR, Nobe Y, et al. Co-segregation of elevated LDL with a novel mutation (D92K) of the LDL receptor in a kindred with multiple lipoprotein abnormalities. *J Hum Genet* 2000;45:154-58.
- Civeira F, Jarauta E, Cenarro A, Garcia-Otin AL, Tejedor D, Zambon D, et al. Frequency of low-density lipoprotein receptor gene mutations in patients with a clinical diagnosis of familial combined hyperlipidemia in a clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1546-53. [CrossRef](#)
- Genest JJ Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992;85:2025-33. [CrossRef](#)
- Gaudet D, Vohl MC, Julien P, Tremblay G, Peron P, Gagne C, et al. Relative contribution of lowdensity lipoprotein receptor and lipoprotein lipase gene mutations to angiographically assessed coronary artery disease among French Canadians. *Am J Cardiol* 1998;82:299-305. [CrossRef](#)
- Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114:2710-38. [CrossRef](#)
- O'Flaherty M, Buchan I, Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960's? *Heart* 2013;99:159-62. [CrossRef](#)
- NICE. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. Clinical guidelines 2008; CG71: Available at: <http://www.nice.org.uk/CG071>.
- Robinson JG, Goldberg AC. Treatment of adults with familial hypercholesterolemia and evidence for treatment: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol* 2011;5:S18-29. [CrossRef](#)
- Varret M, Abifadel M, Rabes JP, Boileau C. Genetic heterogeneity of autosomal dominant hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2008;73:1-13. [CrossRef](#)
- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818. [CrossRef](#)
- Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van LF, Heller FR. Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2001;31:958-65. [CrossRef](#)
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. *Am J Epidemiol* 2004;160:421-9. [CrossRef](#)
- Kroon AA, Ajubi N, van Asten WN, Stalenhoef AF. The prevalence of peripheral vascular disease in familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1995;238:451-9. [CrossRef](#)
- Oosterveer DM, Versmissen J, Yazdanpanah M, Hamza TH, Sijbrands EJ. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2009;207:311-7. [CrossRef](#)
- Wu R, Wong TY, Saw SM, Cajucom-Uy H, Rosman M, Aung T. Effect of corneal arcus on central corneal thickness, intraocular pressure, and primary open-angle glaucoma: the Singapore Malay Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1455-61.
- Marduel M, Carrie A, Sassolas A, Devillers M, Carreau V, Di Filippo M, et al. Molecular spectrum of autosomal dominant

- hypercholesterolemia in France. *Hum Mutat* 2010;31:E1811-24. [CrossRef](#)
27. Fahed AC, Nemer GM. Familial hypercholesterolemia: the lipids or the genes? *NutrMetab (Lond)* 2011;8:23. [CrossRef](#)
 28. Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL. The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. *Annu Rev Genet* 1990;24:133-70. [CrossRef](#)
 29. Hobbs HH, Brown MS, Goldstein JL. Molecular genetics of the LDL receptor gene in familial hypercholesterolemia. *Hum Mutat* 1992;1:445-6. [CrossRef](#)
 30. Leigh SE, Foster AH, Whittall RA, Hubbart CS, Humphries SE. Update and analysis of the University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia database. *Ann Hum Genet* 2008;72:485-98. [CrossRef](#)
 31. Innerarity TL, Weisgraber KH, Arnold KS, Mahley RW, Krauss RM, Vega GL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: low density lipoproteins with abnormal receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:6919-23. [CrossRef](#)
 32. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009;50(Suppl):172-7. [CrossRef](#)
 33. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
 34. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006;79:514-23. [CrossRef](#)
 35. Qian YW, Schmidt RJ, Zhang Y, Chu S, Lin A, Wang H, et al. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis. *J Lipid Res* 2007;48:1488-98. [CrossRef](#)
 36. Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. *Science* 2001;292(5520):1394-98. [CrossRef](#)
 37. Tada H, Kawashiri MA, Ohtani R, Noguchi T, Nakanishi C, Konno T, et al. A novel type of familial hypercholesterolemia: double heterozygous mutations in LDL receptor and LDL receptor adaptor protein 1 gene. *Atherosclerosis* 2011;219:663-66. [CrossRef](#)
 38. Wang J, Joy T, Mymin D, Frohlich J, Hegele RA. Phenotypic heterogeneity of sitosterolemia. *J Lipid Res* 2004;45:2361-2367. [CrossRef](#)
 39. Sozen MM, Whittall R, Oner C, Tokatlı A, Kalkanoglu SH, Dursun A, et al. The molecular basis of familial hypercholesterolemia in Turkish patients. *Atherosclerosis* 2005;180:63-71. [CrossRef](#)
 40. Hopkins PN. Familial hypercholesterolemia. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 2002;4:121-8. [CrossRef](#)
 41. Beeharry D, Coupe B, Benbow EW, Morgan J, Kwok S, Charlton-Menys V, et al. Familial hypercholesterolaemia commonly presents with Achilles tenosynovitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:312-5. [CrossRef](#)
 42. Williams RR, Hunt SC, Schumacher MC, Hegele RA, Lepert MF, Ludwig EH, et al. Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171-6. [CrossRef](#)
 43. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ* 1991;303:893-6. [CrossRef](#)
 44. Civeira F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55-68. [CrossRef](#)
 45. Elucigene FH20 and LIPOchip for the diagnosis of familial hypercholesterolaemia (DG2). National Institute for Health and Clinical Excellence website 2011. <http://guidance.nice.org.uk/DG2> (25 September 2012).
 46. Huijgen R, Vissers MN, Kindt I, Trip MD, de Groot E, Kastelein JJ, et al. Assessment of carotid atherosclerosis in normocholesterolemic individuals with proven mutations in the low-density lipoprotein receptor or apolipoprotein B genes. *Circ Cardiovasc Genet* 2011;4:413-7. [CrossRef](#)
 47. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106: 3143-421.
 48. Minhas R, Humphries SE, Qureshi N, Neil HA. Controversies in familial hypercholesterolaemia: recommendations of the NICE Guideline Development Group for the identification and management of familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2009;95:584-7; discussion 587-91. [CrossRef](#)
 49. Leren TP. Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2004;66:483-7. [CrossRef](#)
 50. Goldberg AC, Robinson JG, Cromwell WC, Ross JL, Ziajka PE. Future issues, public policy, and public awareness of familial hypercholesterolemias: recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. *J ClinLipidol* 2011;5(3 Suppl):46-51. [CrossRef](#)
 51. Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HA. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 2002;324:1303. [CrossRef](#)
 52. Graham CA, McIlhatton BP, Kirk CW, Beattie ED, Lytle K, Hart P, et al. Genetic screening protocol for familial hypercholesterolemia which includes splicing defects gives an improved mutation detection rate. *Atherosclerosis* 2005;182:331-40. [CrossRef](#)
 53. Taylor A, Wang D, Patel K, Whittall R, Wood G, Farrer M, et al. Mutation detection rate and spectrum in familial hypercholesterolaemia patients in the UK pilot cascade project. *Clin Genet* 2010;77:572-80. [CrossRef](#)