

Eine nicht so seltene Stoffwechslestörung: die familiäre Hypercholesterinämie



Prim. Univ.-Prof. Dr. Mario Francesconi

Lipidstoffwechselstörungen sind wegen der Gefahr von vaskulären Komplikationen recht gefürchtet. Besonders die Erhöhung des Cholesterins (C) bzw. des LDL-C tragen zur kardiovaskulären Komplikationsrate bei. Die Bestimmung der Blutlipide spiegelt den lipidologischen Phänotypus des Befundträgers wider, während die pathobiochemischen Mechanismen, die vom jeweiligen Genotypus gesteuert werden, meist unbekannt bleiben. Ungefähr 50% der interindividuellen Variation des LDL-C sind genetisch determiniert. Am häufigsten sind es polygenetische Störungen, die zur C-Erhöpfung führen, in diesen Fällen ist das LDL-C nur mäßig erhöht. Viel seltener sind monogenetische Störungen, bei denen das LDL-C stark erhöht ist.

Diagnostik

Bei Patienten mit einem Gesamt-C von > 300 mg/dl und einem LDL-C von > 190 mg/dl sollte an eine familiäre Hypercholesterinämie (FH), somit eine monogenetische Form, gedacht werden. Zum klinischen Phänotypus der FH gehören weiters Xanthome der Sehnen, ein Arcus corneae, der vor dem 45. Lebensjahr auftritt, eine frühzeitige KHK sowie eine familiäre Häufung von erhöhtem C und kardiovaskulären Ereignissen in jüngeren Jahren (Tabelle 1). Leider gibt es phänoty-

Tabelle 1

Familiäre Hypercholesterinämie: klinischer Phänotypus
• hohes Gesamtcholesterin (> 300 mg/dl)
• hohes LDL-Cholesterin (190–400 mg/dl)
• Xanthome (Sehnen)
• Arcus corneae (< 45 a)
• frühzeitige koronare Herzerkrankung
• familiäre Häufung

pisch keine absolut prädiktiven Kriterien für die Diagnose einer FH, weswegen man sich eines diagnostischen Scoring-Systems, dem MEDPED (Make Early Diagnosis to Prevent Early Death), bedient. Dieses stellt eine Relation zwischen der Höhe des LDL-C des Patienten zu Alter, Verwandtschaftsgrad, kardiovaskulärer Ereignisrate und klinischen Befunden von Angehörigen her (Tabelle 2).

Da die Sensitivität 91% und die Spezifität 98% beträgt, ist MEDPED ein geeignetes Instrument, eine FH als solche zu identifizieren. Allerdings vermag es naturgemäß nicht, die zugrunde liegende genotypische Störung aufzudecken. Dafür sind gesonderte Tests notwendig.

Die sieben genotypischen Grundformen der FH sind in Tabelle 3 gelistet, wobei die ersten drei zu den dominanten Formen zählen. Die „klassische“ und auch

Tabelle 2

Family history	Score
I. First-degree relative with premature coronary or vascular disease	1
II. First-degree relative with LDL-c levels >95th percentile, and/or	1
I. First-degree relative with tendon xanthomas and/or arcus cornealis	2
II. Children <18 years old with LDL-c levels >95th percentile	2
Personal history	
I. Coronary heart disease	2
II. Premature peripheral or cerebrovascular disease	1
Physical signs	
I. Tendon xanthomas	6
II. Arcus cornealis (<45 years old)	4
Blood analysis (with triglyceride levels <200 mg/dl, <2.3 mmol/l)	
I. LDL-c >330 mg/dl (8.5 mmol/l)	8
II. LDL-c 250–329 mg/dl (6.5–8.5 mmol/l)	5
III. LDL-c 190–249 mg/dl (4.9–6.5 mmol/l)	3
IV. LDL-c 155–189 mg/dl (4.0–4.9 mmol/l)	1
DNA analysis	
Functional mutation in LDL receptor gene present	8

Diagnostic total score: certain: ≥8; probable: 6–7; possible: 3–5.
(48) Defesche J Familial Hypercholesterolemia, in: Betteridge J, Editor, Lipids and vascular diseases vol. 6, London, Martin Dunitz, 2000, pp 65–76

häufigste Form der FH ist diejenige mit einem Defekt des LDL-Rezeptors (LDL-R). Sie tritt autosomal dominant mit fast 100% Dominanz auf. Für den Rezeptordefekt sind bisweilen über 900 verschiedene Mutationen beschrieben und es kommen laufend neue dazu. Die **heterozygote Form (he)** hat eine Prävalenz von 1:500 in der Bevölkerung, und ist somit keinesfalls selten. Die **homozygote Form (ho)** hat eine Prävalenz von 1:1x10⁶ und eine wesentlich schwerere Verlaufsform. Bei beiden, besonders aber bei letzterer, kann die Aktivität der LDL-R an denen kutaner Fibroblasten bestimmt werden. Beträgt die LDL-R-Aktivität 2–25% liegt eine Rezeptor defizienter Status vor, in der Regel handelt es sich dabei um Pharmakotherapie-Responder. Bei LDL-R-Aktivitäten unter 2% ist der Rezeptorstatus negativ. In solchen Fällen kommen meistens spezielle Therapien (Apherese) in Frage.

Die **Familial Defective Apo B 100 Hypercholesterolemia (FDB)** hat eine Prävalenz von 1:1.000 bei der he Form und 1:4x10⁶ bei der ho Form. Es besteht eine missense Mutation in der Bindungsdomäne des Apo B für den LDL-R, von der mehrere Varianten beschrieben sind. Dies reduziert die Affinität auf ca. 10% und die die LDL Clearance auf ca. 30%. In 25% der Europäer mit he FDB sind die LDL-C-Werte unterhalb der 95ten Perzentile auf. Die absoluten LDL-C-Werte sind bei der he FDB und ho FDB nicht nennenswert unterschiedlich, koronare Komplikationen treten um das 40. Lebensjahr auf.

Über die **autosomal dominante Hypercholesterinämie (FH3)** ist nur wenig bekannt. Die Prävalenz dürfte < 1:2.500 sein. Es besteht ein Defekt des PCSK9-Gen. Der genaue metabolische Defekt ist

nicht bekannt. Es sind nur heterozygote Formen beschrieben.

Die **autosomal rezessive Hypercholesterinämie (ARH)** ist mit einer Prävalenz von $< 1:5 \times 10^6$ sehr selten und wurde bisher bei Libanesen und Bewohnern von Sardinien beschrieben. Es besteht dabei ein Defekt der Internalisation des LDL-C/LDL-R-Komplexes bei normaler LDL-R-Aktivität (definiert durch Affinitätsmessungen). Durch Mutationen des ARH-Gens, von denen mindestens zehn bekannt sind, fehlt ein „adapter Protein“ für die Verankerung des LDL-C/LDL-R-Komplexes im Zytosol. Dieser Defekt ist ausschließlich an den Hepatozyten, nicht an den Fibroblasten nachweisbar. Die LDL-C-Werte können mitunter sehr hoch sein.

Sitosterolämie: Die in Zirkulation befindlichen Sterole stammen aus Sterolsynthese und enteraler Resorption. Es werden auch pflanzliche Sterole resorbiert, allen voran das Sitosterol. Von den alimentär zugeführten Sterolen werden allerdings nur ca. 5% resorbiert und über Transporterproteine fast zur Gänze wieder ausgeschieden sodass weniger als 1% der zirkulierenden Sterole der „Nicht-Cholesterin-Fraktion“ angehören. Bei der Sitosterolämie finden sich Mutationen im ABC-Transporter-Gen bei Enterozyten und Hepatozyten, von denen mehr als 25 bekannt sind (ABCG8 bei Weißen, ABCG5 bei Japanern). Vermehrte enterale Resorption und verminderte biliäre Exkretion können den LDL-C-Wert massiv ansteigen lassen, da Sitosterol in den regulären Assay eingeht. Der Phänotypus ist sehr variabel: von nur mäßig erhöhten Werten bis zu LDL-C-Konzentrationen von > 500 mg/dl. Detektiert man so hohe Werte schon bei Kindern, ist differenzialdiagnostisch an eine klassische ho FH zu denken. Annähernd normale Werte bei den Eltern schließen dann allerdings eine solche Störung aus.

Therapie

Der Beginn einer Therapie setzt natürlich die Kenntnis der Diagnose einer FH voraus. Es ist daher unbedingt notwendig, die Angehörigen von Personen mit für eine FH verdächtig hohen LDL-C-Werten oder dem MEDPED-Score entsprechend wahrscheinlich oder gar gesicherten Vorliegen einer FH, zu untersuchen; dies gilt selbstverständlich auch für Kinder. Zufällig entdeckte Fälle, meistens im Erwachsenenalter, müssen selbstver-

ständig unverzüglich einer Therapie zugeführt werden, denn oft bestehen bereits vaskuläre Manifestationen.

So bei Kindern eine FH festgestellt wird, ist auf eine entsprechende Ernährung dringend zu achten. Bei den ho Formen ist der Start einer Pharmakotherapie in Abhängigkeit des LDL-C zu setzen. Dies ist bei hohen Werten bei männlichen Kindern ab ca. dem 10. Lebensjahr, bei weiblichen Kindern nach der Pubertät erforderlich. Bei Personen mit niedrigem 10-Jahres-Risiko sollte der Therapiebeginn im Alter von ca. 18 Jahren bei Männern und ca. 30 Jahren bei Frauen sein. Die seltenen ho Formen bedürfen von Beginn an einer Pharmakotherapie und müssen zeitlebens von Spezialabteilungen engmaschig betreut werden. Als Therapeutika kommen in Frage: Statine, der spezifische enterale Cholesterin-Rückresorptionshemmer Ezetimib und eventuell auch Resine (Colestyramin, Colestypol, Colesevelam), bei denen allerdings der Umstand beachtet werden muss, dass sie auch andere Substanzen und Medikamente binden und an der Resorption hindern können. Die Inhibitoren des Microsomal Transfer Protein haben bis dato das Experimentalstadium nicht überschritten.

Um das therapeutische Ziel zu erreichen, ist eine LDL-C-Absenkung von meistens 40–50% notwendig. Eine Absenkung von über 50% erfordert immer eine Kombinationstherapie. Synthesehemmer (Statine) und Resorptionshemmer (Ezetimib) in Dosierungen, die sich nach Erfolg aber auch nach Verträglichkeit richten, sind individuell zu erstellen.

Einzig bei der Sitosterolämie sind Statine wirkungslos, da eine niedrige endogene Syntheserate besteht. Ein gutes Ansprechen ist auf eine alimentäre Cholesterinrestriktion plus einem Resorptionshemmer (Resine) gegeben. Auch auf Ezetimib besteht ein gutes Ansprechen, aber kaum Erfahrung.

Besonderes Augenmerk ist auf Personen mit ho FH zu setzen, da gelegentlich exorbitant hohe LDL-C-Werte bestehen. So wird man sich mit suboptimalen LDL-C-Werten abfinden oder die Patienten einer sog. LDL-C-Apherese unterziehen. Es handelt sich dabei um eine maschinelle, extrakorporale Entfernung der LDL-C-Partikel durch Bindung an Dextransulfat oder Heparin. Der Vorgang muss ca. einmal wöchentlich durchgeführt werden. Die Methode ist invasiv und

Tabelle 3

Die 7 genotypischen Grundformen der FH

- Familiäre Hypercholesterinämie (LDL-R)
- Familiärer Apo-B-Defekt (FDB, Apo B)
- Autosomal dominante Hypercholesterinämie (FH3)
- Autosomal rezessive Hypercholesterinämie (ARH)
- Cholesterol 7alpha-Hydroxylase Mangel (CYP7A1, rez)
- Familiäre Sitosterolämie (ABCG 5 und ABCG 8, rez)
- Hypercholesterinämie bei seltenen Apo-E-Varianten

teuer aber sehr wirkungsvoll und sicher. Wegen zunehmend guter medikamentöser Ergebnisse wird diese Methode immer seltener notwendig. Laut einer FDA-Empfehlung ist die Indikation bei LDL-C-Werten von > 300 mg/dl unter maximaler Pharmakotherapie gegeben. Im Fall bestehender vaskulärer Komplikationen, vor allem einer KHK, kann schon bei tieferen Werten begonnen werden.

Die bei der klassischen (LDL-Rezeptor-Defekt) ho FH, einhergehend mit extrem hohen LDL-C-Werten, versuchsweise vor etlichen Jahren schon bei Kindern durchgeführte Lebertransplantation, wurde wegen des großen onkogenen Risikos der notwendigen Immunsuppressiva wieder verlassen.

Zusammenfassung

Auffallend hohe Gesamt-Cholesterinwerte besonders aber LDL-C-Werte von > 190 mg/dl sollten einen stets an das Vorliegen einer FH danken lassen, deren Prävalenz bei der ho FH mit 1:500 gar nicht so selten ist. Sämtliche Verwandte sollten unbedingt ebenfalls gescreent werden, ein Umstand der für die Erstellung des MEDPED-Scores ohnedies notwendig ist. Aber auch nach klinischen Zeichen sollte gesucht werden. Eine konsequente Cholesterinsenkung durch Lifestyle, Diätberatung und Pharmakotherapie ist Erfolg versprechend und sollte in Zusammenarbeit mit Stoffwechselabteilungen erfolgen. Eine LDL-C-Apherese ist heute nur für spezielle Fälle indiziert.

*Prim. Univ.-Prof.
Dr. Mario Francesconi
SKA RZ für Diabetes der PVA Alland
A-2534 Alland
Tel.: +43/2258/26 30
mario.francesconi@pva.sozvers.at*