

Martin Hersberger<sup>1</sup>

# Erkennen von angeborenen Lipidstoffwechselstörungen

**Labordiagnostisch werden die angeborenen Fettstoffwechselstörungen häufig in fünf Gruppen unterteilt. Vier dieser Gruppen gehen mit Erhöhungen einzelner oder mehrerer Lipoproteinfraktionen einher, wie bei den Hypercholesterinämien, den Hypertriglyceridämien und den kombinierten Hyperlipidämien. Bei zwei Gruppen von Fettstoffwechselstörungen fehlen hingegen einzelne oder mehrere Lipoproteinfraktionen, wie bei der HDL-Defizienz und den Hypobetalipoproteinämien. Im Folgenden werden die klinischen und labordiagnostischen Charakteristika der wichtigsten monogenen Fettstoffwechselstörungen dargestellt, wobei zu bemerken ist, dass die klinischen Zeichen nicht immer vorhanden sein müssen.**

## Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiären Hypercholesterinämien (FH) sind klinisch durch ein erhöhtes Gesamtcholesterin und LDL-C, eine Xanthomatose der Sehnen und der Haut, sowie eine früh einsetzende Koronarsklerose, genetisch durch einen meistens autosomal-kodominanten Erbgang, gekennzeichnet. Unter den monogen vererbten Krankheiten des Stoffwechsels zählen sie zu den häufigsten mit einer Inzidenz von 1:200–250. Patienten mit einer heterozygoten FH zeigen meist Cholesterinwerte  $>6.5$  mmol/l und Triglyzeridwerte  $<2,0$  mmol/l, während Patienten mit einer homozygoten FH Cholesterinwerte  $>13$  mmol/l aufweisen. Die HDL-C-Konzentration ist oft erniedrigt.

Unbehandelte heterozygote FH-Patienten haben ein 30–50% Risiko, einen frühen Herzinfarkt zu erleiden. Eine frühe Diagnose der Krankheit ist wichtig, um die Progression der Atherosklerose frühzeitig zu stoppen. Das *Consensus Panel* der *European Atherosclerosis Society* empfiehlt deshalb, bei Kindern ab 5 Jahren ein Lipoprotein-Profil zu erstellen, wobei bei Verdacht auf eine homozygote Form schon früher untersucht werden soll. Ein LDL-C  $>5,0$  mmol/l, oder ein LDL-C  $>4$  mmol/l mit einer Familienanamnese für frühzeitige KHK oder Hypercholesterinämie in einem Elternteil, stellen die phänotypische Diagnose einer FH. Dabei ist zu beachten, dass die Lipoproteinbestimmung nach einer dreimonatigen Diät wiederholt werden sollte. Adipositas- und lebensstilbedingte Hypercholesterinämien sprechen vor allem bei

Kindern auf diese Intervention an und können so von einer FH unterschieden werden.

Eine genetische Untersuchung zur Bestätigung der Diagnose wird von den meisten Fachgesellschaften unterstützt, da Patienten mit FH ein höheres KHK-Risiko als Patienten mit polygenen Hypercholesterinämien aufweisen und ein familienbasiertes Screening auf genetischer Ebene die effektivste und zuverlässigste Methode darstellt, weitere Familienmitglieder mit FH zu identifizieren (vergl. Artikel auf S. 14).

## Sitosterolämie

Sehnenxanthome, akute Arthritiden, milde Hämolyse und eine prämaturre Atherosklerose der Aorta und der Koronararterien gefolgt von einem frühzeitigen Herztod kennzeichnen das klinische Bild der Sitosterolämie. Diese mit der FH ähnlichen klinischen Symptome erschweren eine Diagnose der seltenen Krankheit. Eine Bestimmung der Phytosterole im Plasma ermöglicht jedoch die Differentialdiagnose. Denn zusätzlich zu den zum Teil hohen LDL-C-Spiegel von mehr als 13 mmol/l, findet sich bei der Sitosterolämie ein bis 50-fach erhöhter Sitosterol-Plasmaspiegel. Dabei ist zu erwähnen, dass vor allem Erwachsene bei einer Sitosterolämie zum Teil auch normale LDL-C-Spiegel aufweisen können.

## Kombinierte Hyperlipidämien

Die häufigste Form der Fettstoffwechselstörungen ist die kombinierte Form mit erhöhten Remnant-Lipoproteinen, die zu Triglyzeridwerten  $>3.0$  mmol/l und Cholesterinwerten  $>5,0$  mmol/l führen. Die meisten der kombinierten Hyperlipidämien sind polygenen Ursprungs und nur ein kleiner Teil wird

durch angeborene Fettstoffwechselstörungen verursacht, wie durch die homozygote Form des ApoE2-Genotyps (familiäre Disbetalipoproteinämie). Klinisch zeigt sich die rezessiv vererbte familiäre Disbetalipoproteinämie meist durch Triglyzeridwerte  $>3,5$  mmol/l und Cholesterinwerten  $>7,0$  mmol/l mit tuberösen, Handlinien- und Sehnenxanthomen, Arcus lipoides und frühzeitiger Atherosklerose. Eine Lipoproteinelektrophorese zeigt in diesem Fall eine breite  $\beta$ -Bande und der VLDL-Cholesterin/Triglyzerid-Quotient liegt  $>0,69$ .

## Hypertriglyceridämien

Die häufigste Form der Hypertriglyceridämie ist polygen und wird beim metabolischen Syndrom in Kombination mit niedrigen HDL-C-Spiegeln gefunden. Die seltenen angeborenen Hypertriglyceridämien hingegen zeigen eine Chylomikronämie, die von eruptiven Xanthomen, Lipaemia retinalis und wiederkehrender akuter Pankreatitis begleitet werden. Die Triglyzeridwerte erreichen dabei Plasmaspiegel weit über  $>10$  mmol/l und führen zu milchigem Plasma. In der Lipidelektrophorese erscheinen die Chylomikronen kräftig am Auftragspunkt.

## HDL-Defizienz

Erniedrigte HDL-C-Spiegel sind mit einem erhöhten Atheroskleroserisiko assoziiert und sind eine häufige Fettstoffwechselstörung. Auch hier sind die meisten Fälle polygener Natur und zeigen leicht erniedrigtes HDL-C. Die Fettstoffwechselstörungen des HDL-Metabolismus hingegen werden rezessiv vererbt und heterozygote Träger einer Mutation zeigen meist HDL-C  $<0,9$  mmol/l, während Patienten mit einer

<sup>1</sup> Prof. Martin Hersberger, Universitäts-Kinderspital Zürich, Abteilung für Klinische Chemie und Biochemie, Zürich

vollständigen Defizienz kein messbares HDL-C im Plasma besitzen. Klinisch unterscheiden sich drei Krankheitsbilder mit Korneatrübungen (Apo-A1-Defizienz), Korneatrübungen und Nephropathie (LCAT-Defizienz), Neuropathie und Hepatospleneomegalie (ABCA1-Defizienz).

### Abeta- und Hypobetalipoproteinämien

Abeta- und Hypobetalipoproteinämien sind sehr seltene rezessiv oder kodominant vererbte Krankheiten und zeigen sich klinisch durch Fettmalabsorption, Diarrhoe, hepatische Steatose, Hypovitaminose, Myopathien und verminderte Lipoproteine im Plasma. Dabei ist im Lipoproteinprofil vor allem LDL-C stark erniedrigt oder gar nicht messbar, doch auch die HDL-C und zum Teil die Triglyzeridspiegel sind stark erniedrigt.

Um die klinischen Folgen dieser klinisch zum Teil kaum bemerkbaren angeborenen Fettstoffwechselstörungen aufzuhalten, sollten diese frühzeitig

diagnostiziert und therapiert werden. Dafür benötigen wir im medizinischen Labor, zusätzlich zu den Idealwerten, altersabhängige Referenzwerte für das Lipidprofil, um auch Hypobetalipoproteinämien diagnostizieren zu können. Zudem stellt sich die Frage, ob ein selektives familienbasiertes Screening für die Erfassung der FH geeignet ist. Diese Strategie hat die Einschränkung, dass sie nur FH-Patienten in schon bekannten FH-Familien identifiziert. Verschiedene Studien haben aber gezeigt, dass 30–60% der FH-Patienten damit nicht identifiziert werden können. Deshalb wurde in den USA und Deutschland ein generelles Screening auf Hypercholesterinämie bei allen Kindern zwischen 5 bis 11 Jahren vorgeschlagen und in Slowenien auch schon eingeführt. Es stellt sich auch für die Schweiz die Frage, ob nicht ein generelles Screening auf Hypercholesterinämien zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr mittels Lipidprofil durchgeführt werden soll. Möglich wäre das bei den Jahreskontrollen.

## Reconnaître les troubles du métabolisme lipidique d'origine héréditaire

La plupart des troubles du métabolisme lipidique sont de nature polygénique et sont influencés par des conditions environnementales telles que l'alimentation et le mode de vie. Dans environ 3% des cas de troubles du métabolisme lipidique, la cause est d'origine monogénique et entraîne des altérations marquées du profil lipoprotéique. Tous les troubles du métabolisme lipidique ne sont pas associés à une élévation du risque de maladies cardiovasculaires. En règle générale, des concentrations élevées de lipoprotéines résiduelles et de cholestérol LDL ont un effet athérogène, alors que des concentrations élevées de cholestérol HDL ont un effet athéroprotecteur. A l'inverse, des concentrations très élevées de chylomicrons représentent un risque de pancréatite aiguë, alors que de faibles concentrations de cholestérol VLDL et de cholestérol LDL entraînent des maladies neurologiques et de la rétine. Cet article abordera les signes cliniques et diagnostiques (laboratoire) caractéristiques des principaux troubles du métabolisme lipidique d'origine héréditaire.

Korrespondenz:

Martin.Hersberger@kispi.uzh.ch

### Literatur

Online unter: [www.sulm.ch/d/pipette](http://www.sulm.ch/d/pipette) → Aktuelle Ausgabe (Nr. 5-2015).

## Changing Perspectives

The new XN-L Series – XN quality is now within your reach

