

A.R. Miserez<sup>1</sup>

# Familiäre Formen der Hypercholesterinämie

**Die klassische Definition der familiären Hypercholesterinämie (FH) (OMIM #143890) beinhaltet eine auf Mutationen im Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor (LDLR MIM\*606945) beruhende monogenetische Störung. Der klinische Phänotyp der FH, d.h. eine kardiovaskuläre Manifestation einer fortgeschrittenen Atherosklerose vor dem 55. (Männer) bzw. 65. (Frauen) Lebensjahr sowie Xanthome (Ablagerungen in Achillessehnen und Strecksehnen der Hände), z.T. auch Xanthelasmen (Lipid-Einlagerungen periorbital), vererbt in einem (ko-)dominanten Muster, wurde schon vor über 75 Jahren beschrieben [1]. Im Jahre 1985 wurde M.S. Brown und J.L. Goldstein für die Entdeckung des LDL-Rezeptors und dessen ursächlicher Bedeutung bei der FH der Nobelpreis für Medizin und Biologie verliehen [2].**

Diese klassische Definition ist allerdings aus heutiger Sicht unvollständig. Es wurden in der Folge im Sinne einer Locusheterogenität weitere Störungen entdeckt, die eine von der klassischen FH nur leicht abweichende Ausprägung des Phänotyps aufweisen [3,4]. Zunächst Mutationen im Apolipoprotein-B-100-Gen, das familiär-defektive Apo B (FDB) (OMIM #144010) (APOB MIM\*107730). Weiter die p.R3527Q-(c.10580-)Mutation, die in der Literatur als R3500Q-Mutation bekannt wurde, sie ist insbesondere in der Schweiz sehr häufig [5]. Später wurden im Proprotein Convertase, Subtilisin/Kexin-Typ, 9-Gen-

miliäre Formen der Hypercholesterinämie (FFH) zusammengefasst werden.

## Die FH – Anwendung genetischer Erkenntnisse in der praktischen Medizin: Cascade-Screening

Die FH hat in verschiedenster Hinsicht allgemeinen Modellcharakter für die Umsetzung genetischer Prinzipien in der Medizin. Zunächst handelt es sich um eine in heterozygoter Form im Erwachsenenalter unbehandelt zu klinischen Konsequenzen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall führende, autosomal-dominante Krankheit. Die heterozygote FH (heFH) ist heute sehr gut behandelbar. Durch die konsequente Behandlung, meist mit Statinen, in naher Zukunft aber auch in Kombination mit PCSK9-Inhibitoren, kann die Atherosklerose verhindert und eine normale Lebenserwartung erreicht werden. Die frühzeitige Diagnose ist deshalb absolut entscheidend. Leider wird die FH aber oft gar nicht, oder erst nach dem ersten kardiovaskulären Ereignis, erkannt [7]. Dies könnte im Prinzip mittels flächendeckenden Vorsorgeuntersuchungen verhindert werden. Hier ist allerdings zu beachten, dass gerade das in der Schweiz sehr häufige FDB oft erst ab einem Alter von 25–40 Jahren durch eine Cholesterinerhöhung charakterisiert ist, das Risiko aber trotzdem vergleichbar hoch wie bei der FH aufgrund von LDLR-Defekten ist [4]. Zu diesem Zeitpunkt ist es meist schon zu spät für eine effiziente Prävention. Diagnostisch vielversprechender ist das Cascade-Screening. Dabei wird in spezialisierten Zentren ausgehend von einem betroffenen Indexpatienten (mit Mutationsnachweis) insbesondere der Fol-

generation eine spezialisierte Untersuchung mit genetischer Testung angeboten. Letztere erlaubt die Diagnose auch in Frühstadien und ist deshalb ein unschätzbare Hilfsmittel. In der Schweiz führen wir dieses Cascade-Screening seit rund 25 Jahren durch. Da die entsprechende Position für die genetische Untersuchung auf der Analysenliste fehlt, ist diese an unserem Zentrum heute allerdings nur noch selten, zum Beispiel über Drittmittelfinanzierung, möglich [8].

## Die FH – Probleme der Umsetzung

Die FH hat aber auch in zahlreichen anderen Aspekten Modellcharakter. Die Anwendung genetischer Erkenntnisse bei der FH ist international schon seit zwei Jahrzehnten unumstritten. Eine rechtzeitige Diagnose und Therapie schützt die Betroffenen erwiesenermassen vor frühzeitigen Komplikationen. Die Unterschiede der Umsetzung dieser Erkenntnisse sind aber in den europäischen Ländern extrem gross. Mechanismen, die den Erfolg dieser Bestrebungen beeinflussen, sind von grossem Interesse für die Medizin. Zunächst scheint es eine erhebliche Rolle zu spielen, welchem Fachgebiet der Medizin die Experten angehören, die sich hauptsächlich mit der FH beschäftigen. Ein Konsensus beispielsweise zur Definition im Rahmen eines kürzlich durchgeführten internationalen Fachkongresses [9] scheiterte schon daran, dass die Vertreter der Klinik, d.h. bei einer erwachsenen genetischen Krankheit wie der FH Internisten und die Vertreter der Molekulargenetik, meist mit naturwissenschaftlicher Ausbildung, sich nicht einigen konnten, ob die Diagnose nun durch

**Leider wird die FH aber oft gar nicht, oder erst nach dem ersten kardiovaskulären Ereignis, erkannt.**

(PCSK9)-Gain-of-Function-Mutationen beschrieben, die autosomal-dominante Hypercholesterinämie vom Typ 3 (HCHOLA3) (OMIM #603776) (PCSK9 MIM\*607786), die ebenfalls zum Phänotyp einer FH führen kann [6].

Heute wird die FH aus klinischer Sicht zuweilen auch als familiäre autosomal-dominante Hypercholesterinämie (ADH) (beinhaltet FH, FDB, HCHOLA3) bezeichnet. Zusammen mit weiteren Formen, der familiären Dysbetalipoproteinämie (FDL, APOE) (OMIM +107741) und der autosomal-rezessiven Hypercholesterinämie (ARH) (OMIM #603813) (LDLRAP1 (MIM\*605747) können sie auch als fa-

<sup>1</sup> Prof A.R. Miserez, diagene Laboratorien GmbH, Reinach-BL

den Phänotyp (mit zusätzlicher Bestätigung durch die Molekulargenetik) oder bei einer in diesem Fall nahezu vollständigen Penetranz allein schon durch die Anwesenheit einer krankheitsauslösenden Mutation (Genotyp) definiert sein soll. Diese Frage kann auch bei der Prävalenzberechnung eine Rolle spielen, wie wir schon vor Jahren am Beispiel der FDB in der Schweiz aufgezeigt haben [4]. Hochgerechnet aus der Häufigkeit der FDB im Kollektiv der Patienten aus einer Hypercholesterinämie-Sprechstunde (Phänotyp-Ansatz), ergab sich in der Schweiz eine ähnliche Prävalenz wie in einer Stichprobe von zufällig ausgewählten Rekruten, bei der die Identifikation alleine durch molekulargenetische Methoden erfolgte (Genotyp-Ansatz). Diese lag jedoch viel höher (1:200) als zuvor aufgrund klinischer Beobachtungen angenommen. Bei der heFH aufgrund von LDLR-Defekten wurde die Prävalenz ursprünglich mit Hilfe des populationsgenetischen Ansatzes (Hardy-Weinberg-Gesetz) aus der in den USA beobachteten Prävalenz der Homozygoten, von denen man annahm, dass aufgrund der Schwere der Krankheit nahezu alle identifiziert seien, berechnet. Die (für die US-Population) resultierende Prävalenz von 1:500 wurde im Sinne einer eminent-basierten Erkenntnis auch für europäische Länder blind übernommen und über Jahrzehnte nicht in Frage gestellt [2,10]. Heute wird allerdings angenommen, dass die Prävalenz der heFH aufgrund von LDLR-Defekten wesentlich höher liegt (1:200–1:300). Die Prävalenz der heFH im Sinne der ADH dürfte nach heutigen Schätzungen somit in der Schweiz zwischen 1:120 und 1:145 liegen; d.h., konservativ geschätzt, rund 55 000 Personen betreffen. Umso bedauerlicher ist, dass trotz ausserordentlich günstiger Voraussetzungen zur Verhinderung der FH – wie sie bei kaum einer anderen genetischen Störungen zu finden sind – gerade auch in der Schweiz die Aktivitäten nach dem Wegfall der Förderungen durch Nationalfonds und Stiftungen eingestellt werden mussten.

### Zukunft?

Das an diesem Beispiel postulierte zunehmende Auseinanderdriften verschiedener Teilgebiete der Medizin

und die daraus entstehenden Verständigungsprobleme blockieren wichtige Entwicklungen in der Medizin. Waren an der Erstbeschreibung und molekularen Erforschung praktisch ausschliesslich Ärzte der Inneren Medizin [1,2] die treibenden Kräfte, ist heute die molekulargenetische Diagnostik eine nicht-ärztliche Tätigkeit, insbesondere in der Schweiz. Die Anwendung der genetischen Diagnostik in der Erwachsenenmedizin ist somit – mit Ausnahme einiger Teilgebiete wie der Hämatologie – aufgrund politischer und fortbildungstechnischer Faktoren ausser Reichweite der Inneren Medizin geraten. Dies hat schwerwiegende Folgen für das Verständnis und Interesse zukünftiger Ärzte für die Genetik. Trotz früher Erfolge, insbesondere auch in der Schweiz, besteht heute eine gravierende Unterversorgung, mit zumeist nicht mehr rechtzeitiger Behandlung der Patienten [7, 10].

Korrespondenz:  
A.Miserez@diagene.com

### Referenzen

- 1 Müller C. Angina pectoris in hereditary xanthomatosis. *Arch Int Med* 1939; 64:675–700.
- 2 Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986;232:34–47.
- 3 Miserez AR, Schuster H, Chiodetti N, Keller U: Polymorphic haplotypes and recombination rates at the LDL receptor gene locus in subjects with and without familial hypercholesterolemia who are from different populations. *Am J Hum Genet*, 1993,52:808–826.
- 4 Miserez AR, Keller U: Differences in the phenotypic characteristics of subjects with familial defective apolipoprotein B-100 and familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995,15:1719–1729.
- 5 Miserez AR, Laager R, Chiodetti N, Keller U: High prevalence of familial defective apolipoprotein B-100 in Switzerland. *J Lipid Res*, 1994,35:574–583.
- 6 Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*, 2003, 34:154–156.
- 7 Miserez AR: Oft unterschätzte Probleme in der Lipidologie. Verspätung in der Diagnose und Tachyphylaxie in der Therapie. *Swiss Med Forum*. 2008;17:320–322.
- 8 Schweizerische Gesellschaft für Familiäre Formen der Hypercholesterinämie; www.sgfh.ch. Zentrum für die genetische Testung: diagene Laboratorien GmbH, 4153 Reinach
- 9 European Atherosclerosis Society Meeting 2015, March 21, Glasgow U.K.
- 10 Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. 2013; DOI:10.1093/eurheartj/eht273.

## Les hypercholestérolémies familiales

Selon la définition classique, l'hypercholestérolémie familiale (HF) constitue une affection monogénique résultant d'une mutation du récepteur aux LDL (lipoprotéines de basse densité). L'HF fait, à plusieurs égards, office de modèle pour l'application de principes génétiques à la médecine. Il s'agit d'une maladie génétique à transmission autosomique dominante qui, dans sa forme hétérozygote et en l'absence de traitement, entraîne des conséquences médicales telles qu'infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral. La forme hétérozygote de l'HF est facilement traitable de nos jours. Un traitement systématique, essentiellement par statines, et dans un proche avenir également en association avec les inhibiteurs de la PCSK9 (proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9), prévient le développement de l'athérosclérose et permet à une majorité de patients d'avoir une espérance de vie normale. Un diagnostic précoce est de ce fait absolument décisif. L'HF n'est toutefois souvent pas dépistée ou l'est alors seulement après le premier accident cardiovasculaire [7]. Le diagnostic génétique pour les adultes – hormis certaines sous-spécialités comme l'hématologie – est loin de la mise en application en médecine interne, et ce pour des raisons politiques et technologiques. Ceci a de lourdes conséquences en ce qui concerne la compréhension de la génétique par les futurs médecins et leur intérêt pour ce domaine. Malgré les succès enregistrés dans le passé, tout particulièrement en Suisse, il existe aujourd'hui un grave sous-approvisionnement en soins dans ce domaine, consistant la plupart du temps en une initiation trop tardive du traitement [7, 10].