

### Familiäre Hypercholesterinämie LDL-Rezeptor-Gen- und Apolipoprotein-B-Gen-Mutationsanalyse

#### Klinische Bedeutung

Arteriosklerotische koronare Herzerkrankungen sind die häufigsten Todesursachen der westlichen Welt. Als wichtigste Ursachen werden Fettstoffwechselstörungen angesehen, die mit erhöhtem Serum-Cholesterin und LDL-Cholesterin einhergehen. Hyperlipoproteinämien vom Typ IIa (erhöhtes Serum-Cholesterin und LDL-Cholesterin) finden sich sekundär z.B. bei Hypothyreose und nephrotischem Syndrom oder sind primär genetisch bedingt. Bei der familiären Hypercholesterinämie (FH, Häufigkeit ca. 1: 500) finden sich defekte LDL-Rezeptoren, beim familiären ApoB-100-Defekt (FDB, Häufigkeit ca. 1: 700) liegt ein Defekt des Apolipoproteins B-100 vor. Wenngleich beiden Erkrankungen unterschiedliche Pathomechanismen zugrundeliegen, findet sich in beiden Fällen eine Beeinträchtigung der Elimination des LDL-Cholesterins und damit ein erhöhtes Serum-LDL-Cholesterin. Klinisch lassen sich die heterozygoten Formen der familiären Hypercholesterinämie und des familiären ApoB-100-Defektes kaum unterscheiden. Charakteristische klinische Befunde bei Erkrankungen sind vorzeitige fortschreitende Koronarsklerose, das Auftreten von tuberösen oder Sehnenxanthomen an Händen und Achillessehnen, Xanthelasmen sowie ein Arcus lipoides corneae.

#### Pathophysiologie und Häufigkeit

75 % des gesamten Cholesterins im Plasma liegt in LDL-Partikeln vor, wobei 70 % des gesamten LDL-Cholesterins nach Bindung von dem LDL-Hauptprotein ApoB-100 an hepatische und extrahepatische LDL-Rezeptoren aus dem Plasma entfernt werden.

Bei der familiären Hypercholesterinämie liegen Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen vor, die in der Regel zu defekten LDL-Rezeptor-Proteinen führen und damit zu einer verringerten Aufnahme des LDL-

Cholesterins aus dem Plasma. Im ApoB-Gen liegt eine Genmutation vor, die zu einer Substitution der Aminosäure Arginin durch Glutamin an der Position 3500 führt. Die Bindungsaffinität des mutierten ApoB-100<sub>3500</sub> an den LDL-Rezeptor ist stark herabgesetzt. Dies bewirkt eine Erhöhung des Serum-LDL-Cholesterins.

#### Diagnostik und Therapie

Im LDL-Rezeptor-Gen sind bislang über 800 Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen beschrieben worden (The Human Gene Mutation Database), die sich über das komplette Gen verteilen, und über eine Sequenzanalyse des gesamten Gens nachgewiesen werden. Im ApoB-Gen wird die Mutation ApoB-100<sub>3500</sub> analysiert. Die molekulargenetische Analyse erlaubt eine sichere, auch präsymptomatische Identifizierung von Patienten mit einer familiären Hypercholesterinämie und heterozygoten Anlageträgern (Familienmitglieder 1. Grades).

Das Serum-Cholesterin heterozygoter Genträger liegt zwischen 250 und 600 mg/dl. Therapie bei FH- und FDB-Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin: cholesterinarme Diät, medikamentöse Therapie mit Cholesterinsynthesehemmern und Ionenaustauschern, evtl. bei Patienten mit schwerer KHK (koronarer Herzkrankheit) und medikamentös nicht einstellbaren LDL-Cholesterinwerten: LDL-Apherese.

#### Indikation zum Nachweis einer familiären Hypercholesterinämie

Patienten mit

- erhöhtem Cholesterin und LDL-Cholesterin vom Hyperlipoproteinämie-Typ IIa nach Ausschluß sekundärer Ursache
- vorzeitiger Koronarsklerose
- Sehnenxanthomen

#### Material

2 ml EDTA-Blut (LDL-Rezeptor-Gen-Mutationsanalyse, Apo-B-Gen-Mutationanalyse)  
1 ml Serum (LDL-Cholesterin)

**Bei entsprechender Indikation werden die Kosten dieser Untersuchungen von den Krankenkassen übernommen und belasten nicht das Budget des einsendenden Arztes (Überweisungsschein mit Ausnahmeziffer 32010).**