

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, Xanthelasma 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-100₃₅₀₀ 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-100₃₅₀₀ 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).