

Hypercholesterinämie und Hepatomegalie

Leitsymptome der Cholesterinester-Speicherkrankheit

KARL OTFRIED SCHWAB, KARL WINKLER (FREIBURG), HANS-ULRICH KLÖR (GIESSEN)



In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Karl Winkler, Freiburg

Die Cholesterinester-Speicherkrankheit (cholesterol ester storage disease, CESD, MIM 278000) ist eine autosomal-rezessive lysosomale Erkrankung, verursacht durch den Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LSL). Kernsymptome sind Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie und Hepatomegalie, ein Drittel der Patienten entwickelt zusätzlich eine Splenomegalie. Da die CESD abhängig von der Aktivitätsminderung der LSL entweder sehr früh auftritt, die Patienten sterben oft innerhalb des 1. Lebensjahres im Rahmen einer Wolman Disease (fehlende LSL-Aktivität), oder erst im Erwachsenenalter nachweisbar ist, ist die Dunkelziffer vermutlich hoch. Unbehandelt führt sie häufig vor dem 30. Lebensjahr durch Leberversagen zum Tod. Aufgrund der Dyslipidämie mit vorwiegender Erhöhung des Gesamtcholesterins, LDL-Cholesterins und der Triglyzeride sowie einer Verminderung des HDL-Cholesterins können Patienten die Zeichen einer fortgeschrittenen Atherosklerose aufweisen. Heute besteht die Möglichkeit, CESD-Patienten mittels Enzymersatztherapie zu behandeln, was den Verlauf der Erkrankung ersten Studien zufolge verbessert. Derzeit läuft die Zulassungsstudie.

Anamnese

Bei unserem Patienten wurde erstmals im Alter von 3 Jahren eine persistierende He-

patosplenomegalie mit mäßiger Transaminasenerhöhung diagnostiziert. Mit 10 Jahren wurde eine Hypercholesterinämie festgestellt, was Anlass für weiterführende Diagnostik gab. Eine familiäre Hypercholesterinämie und eine Glykogenose Typ 1a wurden molekulargenetisch ausgeschlossen. Sonografisch zeigte sich eine deutlich vergrößerte Leber mit homogenem Binnenechomuster und normalen Gefäßstrukturen. Eine MRT des Abdomens konnte Missbildungen ausschließen. Die Leberbiopsie ergab eine ausgeprägte feinvesikuläre Steatose, eine septenbildende Fibrose sowie Infiltrate mit schaumzelligen Makrophagen.

Eine CESD wurde durch die verminderte Aktivität der LSL und den Nachweis zweier Mutationen im LSL-Gen diagnostiziert (**Tabelle 1**). Die erste Mutation 692 C>T führt zu einem vorzeitigen Stoppcodon und inaktiviert das Enzym. Die zweite Mutation 934 G>A betrifft eine Spleißstelle des Exon 8 und verursacht eine fehlerhafte m-RNA, die zur Deletion von 24 Aminosäuren innerhalb der LSL und so zu einer Inaktivierung führt.

Therapie

Die Therapie mit einem Statin reduzierte bei unserem Patienten die Eigenproduktion von Cholesterin und senkte über die vermehrte Aufnahme von Cholesterin aus dem Blut in die Leber den Blutcholesterinspiegel und somit das atherosklero-

tische Risiko. Diese Therapie behebt jedoch nicht die Probleme der Leber, denn es werden eher mehr Cholesterinmoleküle in die Leber aufgenommen, wo sie letztlich nicht mehr abgebaut werden können – die progressive Fibrosierung der Leber wird nicht verhindert. Hier kann die Enzymersatztherapie helfen: Sie baut die Cholesterinester in Leber und Milz ab, reduziert so die Organgrößen und fördert damit als einzige Therapiemaßnahme langfristig die Lebergesundheit.

Fazit

Tritt eine Hepato(spleno)megalie mit Transaminasenerhöhung und Dyslipidämie mit dominierender Hypercholesterinämie auf, sollte an eine CESD gedacht werden. Die Diagnosesicherung erfolgt mit einer Trockenblutkarte. Nur eine Enzymersatztherapie kann die Prognose der Erkrankung wahrscheinlich verbessern. Zur Cholesterinsenkung kann eine Statin-Gabe erwogen werden.

An den Universitätskliniken Mainz und Freiburg können eine Diagnosesicherung und die Enzymersatztherapie bei Patienten jeden Alters nach Zulassung des Präparates (Fa. Synageva, USA) durchgeführt werden. Informationen bezüglich Erkrankung und Behandlungsmöglichkeiten erhalten Sie beim Autor.

Literatur

1. Krebs A et al. Hepato(spleno)megalie und Hypercholesterinämie. Leitsymptome der Cholesterinester-Speicherkrankheit. pädiat prax 2010;75:601–11

Diagnostik der CESD		Tabelle 1
	CESD	normal
Hepatomegalie / Splenomegalie	+ / +	- / -
Transaminasen	46–67 IE/l	<35 IE/l
Gesamt-Cholesterin	304 mg/dl	<170 mg/dl
LDL-Cholesterin	229 mg/dl	<110 mg/dl
HDL-Cholesterin	51 mg/dl	>45 mg/dl
LSL-Aktivität in Leukozyten	0,4 nmol/mg/h	20–60 nmol/mg/h



Prof. Dr. med. Karl Otfried Schwab
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum Freiburg, Mathilden-Straße 1, 79106 Freiburg
karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de