

## Das Chamäleon

# Hyperlipoproteinämie Typ III

TINA MÜLLER-SCHEWE, KARL WINKLER

### Anamnese

Vor 2–3 Jahren wurde beim Patienten vom Hausarzt eine Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie festgestellt und zunächst mit Atorvastatin und Ezetimib und dann mit Simvastatin in Kombination mit Ezetimib behandelt, was aber keine zufriedenstellende Einstellung der Lipidwerte bewirkte. Der Patient wurde in unsere Lipidambulanz überwiesen mit der Bitte um genauere Abklärung.

Zum Zeitpunkt des Ambulanzbesuchs wurde keine Medikation mehr eingenommen. Die lipidsenkende Medikation (Simvastatin + Ezetimib) war 4 Wochen vor unserem Termin abgesetzt worden.

### Aktueller Befund

Größe 1,80 m, Gewicht 90 kg, BMI 27,8 kg/m<sup>2</sup>, RR 130/80 mmHg, HF 66/min regelmäßig. An den Armen, dem Stamm und am Rücken sind tuberöse Xanthome zu erkennen, die nach Angaben des Patienten bereits seit ca. 1 Jahr sichtbar sind. Ein Arcus lipoides corneae oder palmare Xanthoma striata (gelbe Handlinienxanthome: pathognomonisch für Typ III) sind nicht erkennbar. Der weitere körperliche Befund war unauffällig.

Die Familienanamnese des Patienten war negativ, keine kardiovaskulären Ereignisse bzw. Äquivalente bei männlichen Verwandten ersten Grades.

### Laborbefund

- Gesamt-Cholesterin 908 mg/dl
  - Triglyzeride 3821 mg/dl
  - Lipidelektrophorese: nicht auswertbar bei extremer Hypertriglyzeridämie.
- Ultrazentrifugation:
- VLDL-Cholesterin 857 mg/dl
  - VLDL-Triglyzeride 3713 mg/dl
  - Quotient VLDL-Cholesterin / VLDL-Triglyzeride 0,23 (Referenzbereich < 0,4)
  - Quotient VLDL-Cholesterin / Serum-Triglyzeride 0,22 (Referenzbereich < 0,3)
  - LDL-Cholesterin 32 mg/dl

- LDL-Triglyzeride 58 mg/dl
- HDL-Cholesterin 19 mg/dl
- Non-HDL-Cholesterin 889 mg/dl
- ApoE-Genotyp 2/2

Alle weiteren Laborwerte – insbesondere die Pankreasenzyme – waren unauffällig.

### Beurteilung

Bei unserem Patienten lag eine massive Hypertriglyzeridämie vor, bei der das Gesamt-Cholesterin ebenfalls massiv erhöht ist (Triglyzerid-vermittelt): Der größte Teil dieses Gesamt-Cholesterins wird daher auch in den triglyzeridreichen Lipoproteinen transportiert, nicht in den Low-Density-Lipoproteinen (LDL). HDL-Cholesterin ist, typisch für Hypertriglyzeridämie, sehr niedrig.

Als weiterer wichtiger Befund fällt die Homozygotie für ApoE2 auf. ApoE-2/2 findet sich bei etwa 1% der weißen Bevölkerung. Dieser Genotyp allein führt zunächst zu einer normolipämischen Dysbetalipoproteinämie mit niedrigen Serumcholesterinspiegeln (130 mg/dl und niedriger), erniedrigtem LDL-Cholesterin, relativ hohem VLDL-Cholesterin und geringgradig erhöhten Triglyzeriden. Kommen jedoch zusätzlich zum ApoE-2/2-Genotyp Faktoren dazu, die unabhängig eine Hyperlipoproteinämie begünstigen, kann sich daraus eine Typ-III-Hyperlipoproteinämie entwickeln. Die ausgeprägte Typ-III-Hyperlipoproteinämie ist ein erheblicher Risikofaktor für eine vorzeitige Atherosklerose. Für deren Phänotyp ist entscheidend, welche manifestationsfördernden Faktoren, z. B. Diabetes mellitus, Hypothyreose, Adipositas, Gendefekte die andere Hyperlipoproteinämien begünstigen, vorliegen. Die laborchemische Konstellation einer Typ-III-Hyperlipoproteinämie kann also sehr unterschiedlich aussehen [1] (Abb. 1).

Bei unserem Patienten liegt möglicherweise neben dem ApoE-Genotyp 2/2

ein genetischer Defekt im Abbau der triglyzeridreichen Lipoproteine vor. Aktuell sind VLDL-Cholesterin und die VLDL-Triglyzeride extrem erhöht. Die VLDL sind daher nicht cholesterinreicher in Relation zum Triglyzeridgehalt (Quotient VLDL-Cholesterin / VLDL-Triglyzeride), wie es sonst typisch wäre für eine Typ-III-Hyperlipoproteinämie: Der zugrundeliegende Typ III wurde durch die zusätzliche Hypertriglyzeridämie „maskiert“.

### Therapie

Charakteristisch für die Typ-III-Hyperlipoproteinämie ist eine vermehrte Konzentration sehr cholesterinreicher Lipoproteine, die als sogenannte „Remnants“ (Reste) aus der Lipolyse triglyzeridreicher Lipoproteine resultieren und aufgrund unzureichender Aufnahme in die Leber im Plasma akkumulieren. Sie sollte daher primär mit einem Fibrat therapiert werden. Je nach manifestationsauslösenden Faktoren kann bei entsprechendem Phänotyp allerdings auch ein Statin zusätzlich oder, sehr viel seltener, als Monotherapie notwendig werden [1].

Nach individueller Beratung unseres Patienten (Alkoholkarenz, Reduktion schnell resorbierbarer Kohlenhydrate und Gewichtsnormalisierung mit vermehrter körperlicher Bewegung) wurde zusätzlich ein mikronisiertes Fenofibrat verschrieben.

Primäres Therapieziel wäre bei unserem Patienten mit einem Risikofaktor (HDL-Cholesterin < 40 mg/dl) LDL-Cholesterin < 160 mg/dl [2]. Hier liegt aufgrund der wahrscheinlich genetisch bedingten Hypertriglyzeridämie und dem ApoE-Genotyp-2/2 eine Akkumulation triglyzeridreicher Lipoproteine und deren Remnants vor: In epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass erhöhte Triglyzeride ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung sind, wobei diese Atherogenität, ebenso wie bei der Typ-III-Hyperlipoproteinämie, durch re-

lativ cholesterinreiche Remnants triglyzeridreicher Lipoproteine vermittelt wird [3, 4, 5]. Der in der klinischen Praxis am besten gebräuchliche Marker für Remnants ist das VLDL-Cholesterin [2]. Dieses an Bedeutung gewinnende VLDL-C kann nur ausreichend präzise in der Ultrazentrifugation bestimmt werden, welche allerdings nur in Speziallaboratorien durchgeführt wird. Bei erhöhten Triglyceriden kann als Maß für die gesamten atherogenen Lipoproteine auch die Summe des VLDL-Cholesterin und des LDL-Cholesterin herangezogen werden. Dieses non-HDL-Cholesterin kann auch bei einer Basis-Diagnostik mit Bestimmung von Gesamt-Cholesterin, Triglyceriden und HDL-Cholesterin und Errechnung des LDL-Cholesterins nach Friedewald leicht berechnet werden: non-HDL-Cholesterin = Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin. Non-HDL-C muss bei erhöhten Triglyceriden ( $\geq 150$  mg/dl) als sekundäres Therapieziel mitbehandelt werden und sollte nach den Richtlinien des National Cholesterol Education Program [2] grundsätzlich 30 mg/dl über dem Ziel für das LDL-Cholesterin liegen. Bei unserem Patienten sollte das non-HDL-Cholesterin bei ca. 190 mg/dl liegen. Sein aktueller Wert mit 889 mg/dl lag damit weit über dem Zielwert.

## 2. Ambulanztermin, 4 Monate später

Der Patient hatte sein Gewicht um 2 kg reduziert, es waren keine tuberoeruptiven Xanthome mehr sichtbar.

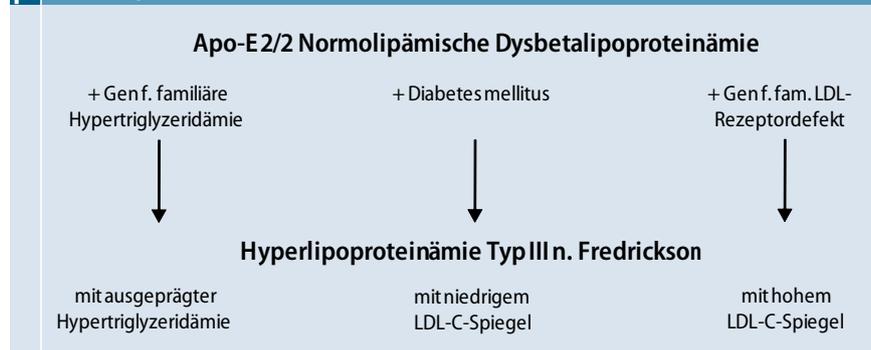
- Gesamt-Cholesterin 252 mg/dl
- Gesamt-Triglyzeride 228 mg/dl
- Lipidelektrophorese: prä-beta- und beta-Fraktion in der Lipidelektrophorese nicht sauber trennbar: „broad beta“.

Ultrazentrifugation:

- VLDL-Cholesterin 100 mg/dl
- VLDL-Triglyzeride 155 mg/dl
- LDL-Cholesterin 106 mg/dl
- LDL-Triglyzeride 48 mg/dl
- Quotient VLDL-Cholesterin / VLDL-Triglyzeride 0,65 (Referenzbereich < 0,4)
- Quotient VLDL-Cholesterin / Serum-Triglyzeride 0,44 (Referenzbereich < 0,3)
- HDL-Cholesterin 46 mg/dl
- Non-HDL-Cholesterin 206 mg/dl

Bei diesem Termin zeigt sich bei jetzt adäquat therapierter Hypertriglyzeridämie, dass die bereits aufgrund des ApoE-Genotyps vermutete Typ-III-Fettstoffwechselstörung weiterhin besteht: Bei der durch

Abbildung 1



Fibrattherapie erzielten Senkung der Triglyzeride zeigt sich nun der erhöhte relative Cholesterin-Anteil der VLDL, die als Remnant-Lipoproteine identifiziert und damit sehr atherogen sind. Die Dyslipidämie des Patienten ist noch nicht ausreichend therapiert, er hat weiterhin ein erhöhtes bis stark erhöhtes atherogenes Risiko.

Die relativ cholesterinreichen VLDL machen eine Trennung der prä-beta und beta-Fraktion in der Lipidelektrophorese unmöglich.

Es erfolgte keine Umstellung der Medikation. Mit dem Patienten wurde erneut besprochen, wie wichtig bei der Behandlung der Typ-III-Fettstoffwechselstörung die Einhaltung der Ernährungsrichtlinien und körperliche Bewegung sind.

## 3. Ambulanztermin, 7 Monate nach Erstvorstellung

Untersuchungsbefund unauffällig, keine weitere Gewichtsreduktion.

Laborbefund:

- Gesamt-Cholesterin 226 mg/dl
- Gesamt-Triglyzeride 284 mg/dl
- Lipidelektrophorese: Prä-Beta und -Beta-Fraktion sind wieder trennbar, kein broad-beta mehr.
- VLDL-Cholesterin 59 mg/dl
- LDL-Cholesterin 120 mg/dl
- Quotient VLDL-Cholesterin / Serum-Triglyzeride 0,21 (Referenzbereich < 0,3)
- HDL-Cholesterin 47 mg/dl
- Non-HDL-Cholesterin 179 mg/dl

Nach Ernährungsumstellung und unter anhaltender Fibrattherapie zeigt sich nun nur noch eine geringe Erhöhung der Triglyzeride. Der relative Cholesterinanteil der VLDL liegt wieder im Normalbereich, die Dysbetalipoproteinämie (Typ III nach Fredrickson) des Patienten ist damit ausreichend therapiert. Auch der

non-HDL-C-Wert als Marker für die Summe der atherogen wirksamen Lipoproteine liegt im Zielbereich < 190 mg/dl.

## Fazit für die Praxis

Die Typ-III-Hyperlipoproteinämie selbst ist eine seltene Fettstoffwechselstörung, deren ausgeprägte Atherogenität durch Akkumulation von Remnant-Lipoproteinen verursacht wird. Die Diagnostik bleibt aufgrund der aufwändigen Analytik Speziallaboratorien vorbehalten. Eine Akkumulation triglyzeridreicher Lipoproteine und deren Remnants kann aber auch unabhängig von einem ApoE-2/2-Genotyp auftreten: Bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie ( $>150$  mg/dl) muss als sekundäres Therapieziel das non-HDL-Cholesterin mitbehandelt werden. Ziel ist ein Wert, der 30 mg/dl über dem nach NCEP-ATP III geforderten Zielwert für das LDL-Cholesterin liegt [NCEP-ATPIII].

## Literatur im Internet unter [cardiovasc.de](http://cardiovasc.de)



### Korrespondenzadresse:

Tina Müller-Schewe  
Uniklinikum Freiburg  
Lipidambulanz  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg  
E-Mail: [tina.mueller-schewe@uniklinik-freiburg.de](mailto:tina.mueller-schewe@uniklinik-freiburg.de)



### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Karl Winkler  
DGFF-Vorstandsmitglied  
Uniklinikum Freiburg  
Lipidambulanz  
Hugstetter Straße 55  
79106 Freiburg  
E-Mail: [karl.winkler@uniklinik-freiburg.de](mailto:karl.winkler@uniklinik-freiburg.de)

## Literatur

1. Schwandt/Parhofer: Handbuch der Fettstoffwechselstörungen, 3. Auflage 2006
2. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>
3. Cui Y, et al.: Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. Arch Intern med 2001;161(11):1413-9
4. Frost PH, et al.: Rationale for use of non-high-density lipoprotein cholesterol rather than low-density lipoprotein cholesterol as a tool for lipoprotein cholesterol screening and assessment of risk and therapy. Am J Cardiol 1998; 81(4A):26B-31B
5. Xydakis AM, et al.: Role of non-high-density cholesterol in prevention of cardiovascular disease: updated evidence from clinical trials. Curr Opin Cardiol 2003; 18(6): 503-9