

# Homozygote familiäre Hypercholesterinämie – Teil 1

## Fragen zu Diagnosestellung und mögliche Folgen

A. Vogt, K.G. Parhofer, C.J. Binder, C. Ebenbichler, S. Greber-Platzer, J. Harreiter, U. Kassner, G. Klose, I.M. Lang, M. Merkel, W. März, I. Michel-Behnke, U. Paetow, V.J.J. Schettler, K.O. Schwab

Die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH) ist eine seltene lebensbedrohliche Krankheit. Die frühe Diagnosestellung und Therapie sind wichtig, um Morbidität und Mortalität zu senken.

**W**eltweit sind bei Weitem nicht alle HoFH-Betroffenen identifiziert, die Diagnostik erfolgt spät und die Therapie ist meist nicht adäquat [1, 2]. Im Jahr 2023 hat die Europäische Atherosklerose Gesellschaft (EAS) ein aktualisiertes Konsensus-Statement zur Diagnostik und Therapie der HoFH veröffentlicht [3], um die Situation weltweit zu verbessern. Im Folgenden werden darauf basierend wichtige Fragen zur HoFH beantwortet und um spezifische Aspekte für den deutschsprachigen Raum ergänzt.

### Welche Kriterien sprechen klinisch für eine HoFH?

Massiv hohe LDL-Cholesterinwerte (LDL-C)  $\geq 400$  mg/dl (10 mmol/l) und bereits von Geburt an deutlich erhöhte Werte sprechen für eine HoFH [3]. Auch Gesamtcholesterin (GC) ist extrem erhöht (650–1.000 mg/dl [17–26 mmol/l]) [4].

Bereits im jungen Kindesalter können sich kutane Xanthome am Rumpf und den Extremitäten (**Abb. 1**) sowie tendinöse Xanthome an den Strecksehnen (**Abb. 2**) manifestieren [5]. Zudem fallen die Betroffenen häufig auch durch einen frühzeitigen Arcus lipoides und Xanthelasmata auf [3]. Die Familienanamnese ist oft positiv für frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse.

### Wie häufig ist die HoFH?

Die HoFH ist eine seltene Krankheit. Die globale Häufigkeit liegt bei

1:250.000–360.000 [3]. Sie ist bei Consanguinität und bei bestimmten Populationen durch Founder-Effekte erhöht (z. B. Libanon, Türkei, Quebec, Südafrika).

### Welche Laborwerte sollen noch bestimmt werden?

Die Bestimmung des LDL-C kann nüchtern oder postprandial und sollte zusammen mit der Bestimmung von GC, Triglyzeriden (TG) und HDL-Cholesterin (HDL-C) erfolgen. Wenn die TG erhöht sind, ist die Nüchternmessung sinnvoll. Durch Subtraktion des HDL-C vom GC erhält man non-HDL-Cholesterin, was bei der primären FH weniger bedeutsam ist als bei erhöhten TG bei metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus [6]. Zusätzlich ist die Bestimmung von Lipoprotein(a) [Lp(a)] indiziert.

Sowohl die „direkte“ als auch die rechnerische Bestimmung des LDL-C (z. B. mit der Friedewald-Formel) erfassen auch den Cholesterinanteil von Lp(a), sodass bei sehr hohen Lp(a)-Werten eine gewisse Unschärfe bei der LDL-C-Bestimmung besteht. Lp(a) kann bei HoFH zusätzlich erhöht sein [7], was per se das kardiovaskuläre Risiko erhöht [8].

### Welche Genetik liegt der HoFH zugrunde?

Eine HoFH entsteht durch genetisch bedingte Defekte der zellulären, insbesondere hepatischen Aufnahme von LDL-C.

Hierzu zählen Funktionsverluste des LDL-Rezeptors (LDL-R; 85–90 %) oder von Apolipoprotein B (Apo B; 5–10 %) bzw. eine gesteigerte Aktivität (Gain-of-function-Mutation) von Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). Diese genetischen Veränderungen sind



**Abb. 1:** Xanthome an den Knien bei einem Kind.



**Abb. 2:** Strecksehnenxanthome bei einer Erwachsenen

nach klassischer Definition autosomal dominant. Heterozygote Träger sind also ebenfalls betroffen, wenn auch weniger stark. Sehr selten (1 %) liegen homozygot rezessive Mutationen im LDLRAP1 (LDL-R assoziiertes Protein)-Gen vor [9].

Biallelische monogenetische Mutationen können in homozygoter (2 gleiche) bzw. heterozygoter (2 verschiedene Varianten auf einem Gen) Form vorliegen, während biallelische bigenetische Mutationen jeweils eine Genveränderung auf unterschiedlichen Genen bedeuten. Hier liegen meist eine LDL-R-Mutation in Verbindung mit einer Apo-B-Mutation oder einem PCSK9-Defekt vor (Übersicht in [3]).

Obwohl keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation besteht, sind Patienten mit LDL-R-Mutationen in der Regel schwerer betroffen als bei Mutationen anderer Gene und besonders schwer bei null/null-Mutationen des LDL-R.

Bei klinischem Verdacht auf HoFH sollte grundsätzlich eine genetische Testung erfolgen. Wenn diese bei einem betroffenen Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose durchgeführt wird („diagnostische genetische Untersuchung gemäß Gendiagnostik Gesetz [GenDG]“), ist die Untersuchung nicht prädiktiv und kann in Deutschland von allen approbierten Ärzten und in Österreich von Fachärzten mit nachweisbarer Erfahrung auf dem Gebiet veranlasst werden. Eine spezielle humangenetische Zusatzqualifikation ist nicht notwendig. Bei der Untersuchung gesunder Verwandter (Kaskadenscreening) kann die Situation in Deutschland allerdings nach GenDG „prädiktiv“ sein und unter Facharztvorbehalt

stehen (Humangenetiker, Zusatzbezeichnung Medizinische Genetik oder Zusatzqualifikation fachgebundene genetische Beratung).

Der genetische Befund enthält nicht nur die untersuchten Gene, sondern auch die Art eventuell gefundener Varianten. Hierbei wird in der Regel die Klassifikation des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) verwendet (Tab. 1; [10]). Bei positivem Ergebnis soll gemäß GenDG eine genetische Beratung erfolgen.

### Welchen Folgen kann eine HoFH haben?

Die meisten unbehandelten Patienten entwickeln eine frühe und progressiv verlaufende koronare Herzkrankheit und/oder eine Aortenklappenstenose vor dem 20. Lebensjahr und können vor dem 30. Lebensjahr versterben. Es gibt Berichte von tödlichen Herzinfarkten bereits im Alter von 3,5–5,5 Jahren [11].

Die stark erhöhten LDL-C-Werte sowie die prämaternen Atherosklerosebedingten Komplikationen sind hinsichtlich des Ausmaßes und des Zeitpunktes heterogen. Hierzu gehört die auf der GoTCHA-Studie basierende Beobachtung, dass bei genetisch als HoFH definierten Kindern etwa die Hälfte nicht den für die klinische Diagnostik zugrunde gelegten LDL-C-Schwellenwert überschritt [12]. Ebenso geht aus Registern neben einer beträchtlichen Variation der LDL-C-Werte eine Variation der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse hervor [13, 14]. Einerseits können diese Komplikationen im frühen Kindesalter tödlich sein [15], und andererseits ist bekannt, dass ein Alter von 75 Jahren das Vorliegen einer HoFH nicht ausschließt [16]. Bei einer Untersuchung [17] lag das

mittlere von atherosklerosebedingten Erkrankungen freie Überleben bei LDL-R defekten Mutationen bei 50 Jahren gegenüber nur 25 Jahren bei LDL-R negativen Varianten. Zu den Ursachen gehören die komplexe Genetik der FH und das Vorliegen weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren [18].

Implikation dieser Daten ist eine optimale genetische Diagnostik, um eine individualisierte Intensität der Therapie zu ermöglichen.

### Welche Differenzialdiagnosen gibt es?

Anlass für eine Differenzialdiagnostik können eine Hypercholesterinämie oder Xanthome sein.

#### Sitosterolämie (OMIM #210250 and #618666)

Die Sitosterolämie ist eine 1974 erstmals beschriebene extrem seltene autosomal rezessive Erkrankung, die durch die Akkumulation pflanzlicher Sterole im Plasma und in Geweben charakterisiert ist [19]. Genetische Defekte sind Loss of Function Varianten im ABCG5- oder ABCG8-Transporter [20, 21]. Es können Xanthome, vermeintlich erhöhtes GC und eine prämaturna koronare Herzkrankheit (KHK) auftreten. LDL-C ist allenfalls mäßig erhöht.

Pflanzliche Sterole werden intestinal vermehrt aufgenommen und die biliäre Exkretion ist vermindert. Die Diagnose ist nicht anhand der üblichen Lipidwerte möglich, sondern erfolgt mittels gaschromatografischer Erfassung erhöhter pflanzlicher Sterole und/oder Einzelgen- und Multigen-Diagnostik.

#### Cerebrotendinöse Xanthomatose, CTX (OMIM #213700)

Die CTX ist eine sehr seltene autosomal rezessive in der Kindheit auftretende Speicherkrankheit. Sie ist weniger durch erhöhtes Cholesterin, sondern durch das Auftreten tuberöser Xanthome und Xanthelasmata ab dem Alter von 20–30 Jahren charakterisiert. Es treten bei Neugeborenen eine Cholestase auf, bei Säuglingen chronische Durchfälle, in der Jugend Katarakte und im Alter Störungen wie Ataxie und Demenz. Das CYP27A1 Gen (606530), welches das Enzym Sterol 27-hydroxylase auf Chro-

Tab. 1: Interpretation von Sequenzvarianten nach [10]

Klasse 1	benign	Normvariante ohne klinische Relevanz
Klasse 2	likely benign	wahrscheinliche Normvariante
Klasse 3	variant of uncertain significance (VUS)	Variante unklarer klinischer Relevanz
Klasse 4	likely pathogenic	wahrscheinlich pathogene Variante
Klasse 5	pathogenic	pathogene Variante

mosome 2q35 kodiert, ist mutiert. Die Diagnose kann über den Nachweis erhöhten Cholestanols und von Apo B erfolgen. Zum weiteren Verlauf gehören neurologische Störungen mit kognitiver Retardierung und motorischen Ataxien [22].

### Cholesterinester-Speicherkrankheit, CESD (OMIM #278000)

Die CESD ist eine sehr seltene in zwei Formen auftretende Speicherkrankheit. Genetischer Defekt ist eine Mutation im LIPA Gen (613497), das auf dem Chromosom 10q23 die lysosomale saure Lipase kodiert [23].

Bei der schweren im Kindesalter fulminant auftretenden Verlaufsform, Wolman Disease, kommt es durch das vollständige Fehlen des Enzyms bereits im 1. Lebensjahr zur Akkumulation von Cholesterinestern und TG in verschiedenen Geweben. Dies führt zu Durchfällen, Erbrechen, Hepatosplenomegalie

und extremer Gedeihstörung. Bei einer Restaktivität des Enzyms kommt es zu vorzeitigen kardiovaskulären Ereignissen und einer fortschreitenden Lebererkrankung erst im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter.

### Kann die Hypercholesterinämie sekundär sein?

LDL-C kann sekundär bei bestimmten Erkrankungen massiv erhöht sein und Werte wie bei HoFH erreichen, weshalb das Vorliegen dieser Erkrankungen ausgeschlossen werden muss.

### Nierenerkrankungen

Besonders hohe LDL-C-Werte treten bei membranösen Glomerulopathien und vor allem beim Vorliegen eines nephrotischen Syndroms auf [24].

### Hypothyreose

Bei unbehandelter Hypothyreose oder Vorliegen einer Thyreoida-stimulieren-

des Hormon(TSH)-Rezeptor-Genmutation können je nach Schweregrad verschiedene Mechanismen zu erhöhten Werten von LDL-C, Apo B und Remnants führen. Diese Mechanismen umfassen: verminderte Expression von LDL-R, reduzierte Aktivität von Lipoproteinlipase (LPL) und der Heparinlipase (HL) oder Cholesterylester-Transferprotein (CETP) sowie erhöhtem PCSK9 [25].

### Lebererkrankungen

Besonders ausgeprägte Hypercholesterinämien und deren mögliche kutane Stigmata treten bei cholestatischen Lebererkrankungen auf (z. B. primär biliärer Zirrhose). Die Hypercholesterinämie beruht in erster Linie auf der Bildung von Lipoprotein X (LPX). Diese abnormen Lipoprotein-Partikel haben eine Dichte wie LDL-C und enthalten vor allem freies Cholesterin und Phospholipide [26] aber wenig Apo B, weswegen die

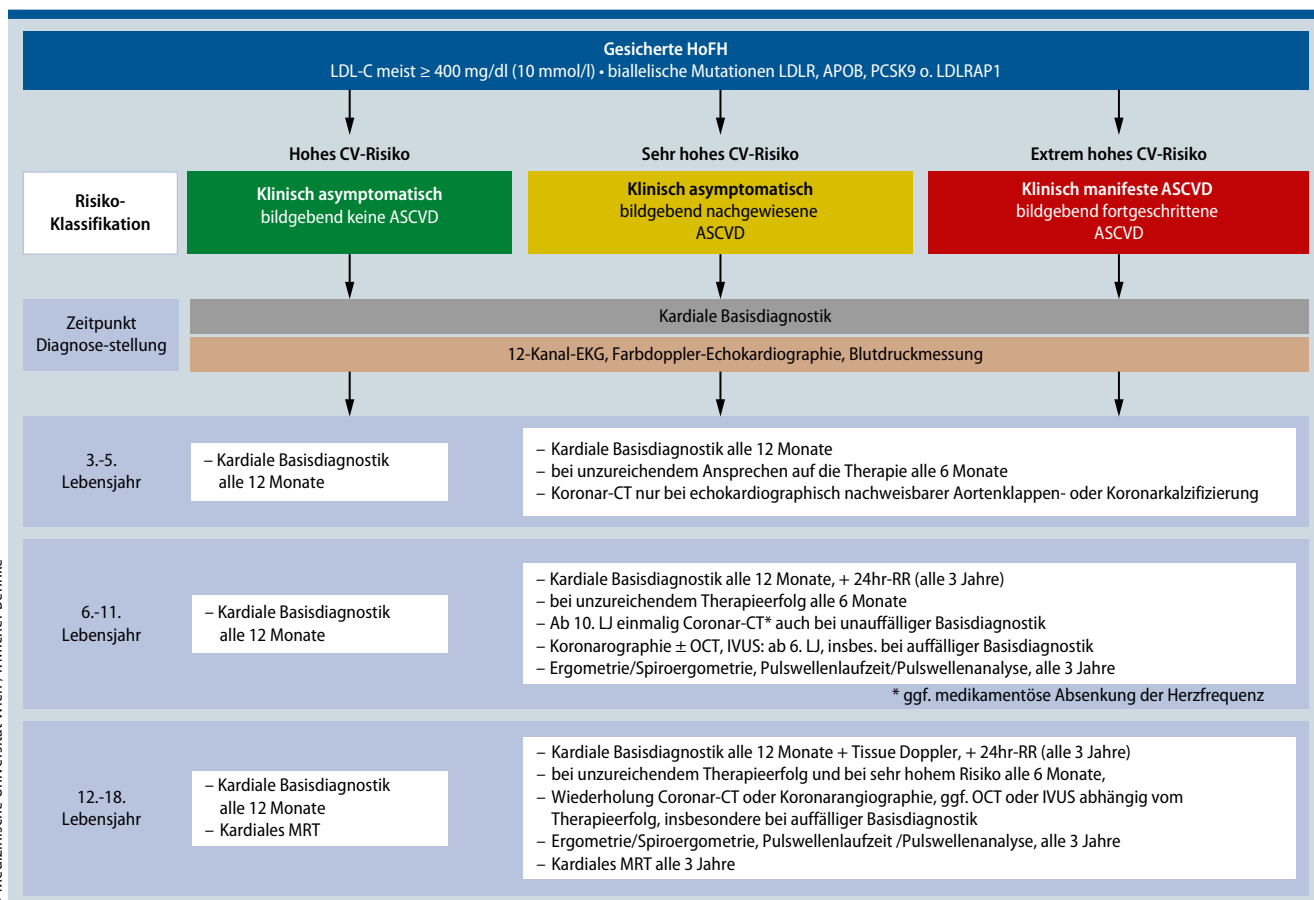


Abb. 3: Algorithmus zur kardialen Diagnostik im Kindesalter.

Tab. 2: Diagnostische Methoden zur Risikoeinschätzung bei asymptomatischen erwachsenen Patienten mit HoFH [41]

Diagnostische Methode	Aorta	Karotiden	Koronararterien	Hirngefäße	Bein-gefäße	Stoffwechsel	Blutdruck	Obesity indices	Psyche und Umwelt	Begleiterkrankungen
Screening	Kalziumscan	Duplex Transkranieller Doppeler	EKG Echokardiografie CT Kalziumscan, oder EKG-getriggerte Kontrastkoronare CT	Karotisduplex	arterielle Steifigkeitsmessung	Labor mit HbA <sub>1c</sub> , Kreatinin-Clearance, Harn-Sediment, Lp(a)-Bestimmung	Office-Messungen Selbstmessungen	BMI Taillienumfang Waist-hip-Ratio	Schlaf, gesellschaftlicher und professioneller Stress, Migräne, erektile Dysfunktion und andere sexuelle Störungen, Raucheranamnese, Luftverschmutzung	Anamnese EKG Echokardiografie Tumormarker
Bestätigung Level 1	EKG-getriggerte Kontrast CT der gesamten Aorta		EKG-getriggerte Kontrastkoronare CT		Ankle-Brachial-Index	Leberultraschall	24-Stunden ambulante Blutdruckmessung	Körperzusammensetzungsmessung mit bioelektrischer Impedanz, dual-energy X-ray absorptiometry, Körperdichte oder Gesamtkörperwasser-messung	psychiatrische Diagnostik: mentale Störungen	CT von Thorax und Abdomen
Level 2			Koronarangiografie		MR-Angiografie der Bein-Beckengefäße	Nierenultraschall	Augenhintergrund			

Apo B-Bestimmung differenzialdiagnostisch weiterhelfen kann.

Weitere Ursachen: Medikamente oder Anorexia nervosa führen weniger häufig zu einer massiven Hypercholesterinämie [3].

**Welche technischen Untersuchungen sind sinnvoll?**

Aufgrund der frühzeitigen subklinischen generalisierten Gefäßmanifestation und kasuistisch beschriebener Koronarischämien sollte die kardiale Basisdiagnostik unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen [3, 27, 28, 29].

— Intima-media-Dickenmessung (IMT) [30–32], Intima-media-Rauhigkeit

(IMR) [33] und arteriovenöse Ratio (AVR) [34]: strukturelle Untersuchungen der subklinischen Atherosklerose.

- Zentraler systolischer und diastolischer Blutdruck, Pulsdruck, Pulswellenlaufgeschwindigkeit (PWV) mit Augmentationsblutdruck (AIX@75) [35]: funktionelle Untersuchungen der arteriellen Steifigkeit.
- Funktionelle kardiale Diagnostik, Pulswellenlaufzeit und Pulswellenanalyse [36, 37]: etwa ab dem 6. Lebensjahr.
- Echokardiografie [38]: Bewertung der Herzfunktion, Ausschluss von Dyskinesien, Detektion von Aortenklappen-

verkalkungen und Aortenklappendysfunktion.

- Koronar-CT/Angio-CT [38, 39]: Bewertung von Ostiumstenosen und Koronarveränderungen (koronarer Kalk erst spät, Kalzium-Scoring im Kindesalter nicht zielführend), besonders an Ostien und großen Bifurkationen.
- Koronarangiografie: v.a. bei klinischen Symptomen und Klappendysfunktion.

**Risikoadjustierte Verlaufsuntersuchungen**

Neben der nicht invasiven Echokardiografie wird die Koronar-CT speziell auch wegen der inzwischen niedrigen

Strahlenbelastung für repetitive Verlaufsuntersuchungen zunehmend Bedeutung gewinnen [38]. Da koronarer Kalk [39] meist erst im Erwachsenenalter nachweisbar ist, müssen kinderspezifische Protokolle entwickelt werden. Die Assoziation der Befunde der bildgebenden Verfahren mit kardiovaskulären Events ist derzeit für das Kindesalter nicht nachgewiesen.

Die Untersuchungsintervalle werden risikoadjustiert empfohlen und beziehen u. a. das Alter, die verfügbaren Untersuchungstechniken und das Ansprechen auf die Therapie ein (**Abb. 3**). Für die vorgeschlagene Häufigkeit von Kontrolluntersuchungen liegen keine Studien vor. Die konsequente Durchführung der Untersuchungen könnte in den nächsten Jahren wertvolle Hinweise für den Verlauf des kardiovaskulären Risikos im Kindesalter geben.

### Welche kardiologischen Untersuchungen bei Erwachsenen?

Es gilt das Konzept der „cumulative cholesterol burden“, das heißt, die diagnostische Bildgebung wird ausgerichtet auf die Karotiden und zerebralen Gefäße, die Koronargefäße, die Aorta, die Nierengefäße und die peripheren Arterien der unteren Extremität, und es wird aus den erhobenen Befunden die gesamte atherosklerotische Gefäßbelastung geschätzt. Der Kalziumscore ist bei Patienten unter 45 Jahren wenig spezifisch (oft selbst bei HoFH keine massive Kalkansammlung), weshalb gewöhnlich schon für das Screening eine Koronar-CT durchgeführt werden muss (**Tab. 2**, [40]).

### Ist ein Neugeborenencreening sinnvoll und möglich?

Wegen des sehr hohen kardiovaskulären Risikos sollte die HoFH bereits im Säuglingsalter diagnostiziert und therapiert werden. Die Europäische Kommission für Public Health Best Practice Portal unterstreicht die Umsetzung von FH-Screenings bei Kindern, weil damit eine schwere nicht übertragbare Erkrankung verhindert werden kann [41].

Für die HoFH ist aufgrund der extrem hohen LDL-C-Werte von Geburt an und dem sehr frühzeitigen Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen eine

frühe Diagnose essenziell, am besten im Neugeborenen-/Säuglingsalter. Aus diesem Grund gibt es seit längerem Überlegungen, die FH in das Neugeborenencreening aufzunehmen. Welcher Biomarker (GC, LDL-C, Apo B) und welche analytische Methode in den ersten Lebenstagen aus Trockenblutkarten geeignet, sicher und rasch durchführbar sind, ist offen.

Werden die Vor- und Nachteile für das FH-Neugeborenencreening gegenübergestellt, dann kann festgehalten werden, dass eine frühe Intervention die Rate kardiovaskulärer Folgeerkrankungen drastisch senkt. Durch das Kaskaden-screening können auch die Eltern und andere Verwandte diagnostiziert werden. Die Häufigkeit dieser seltenen Erkrankung ist mit den anderen im Neugeborenencreening untersuchten Erkrankungen vergleichbar.

Das Screening erfolgt freiwillig im Konsens mit den Eltern als präventive Maßnahme. Internationale Erfahrungen zeigen eine gute Akzeptanz des Screenings auf HoFH [42]. Nur wenige Eltern lehnten ein Screening ab [43, 44].

Das Neugeborenencreening unterliegt hohen Qualitätsstandards. Da verfahrensbezogene Fragen zur Durchführung mit den bereits verwendeten, für ein Neugeborenencreening etablierten und gut praktikablen Filterkarten noch offen sind, sind weitere Untersuchungsansätze nötig.

### Interessenkonflikte und Literatur



Die Interessenkonflikte der Autorinnen und Autoren sowie die Literatur zum Beitrag finden Sie als Zusatzmaterial online unter <https://doi.org/10.1007/s15027-024-3655-3>



**Dr. med. Anja Vogt**  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
LMU-Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Ziemssenstrasse 5  
80336 München  
Anja.Vogt@med.uni-muenchen.de

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.

Advertisement placeholder

Hier steht eine Anzeige.

Hier staat een advertentie.