



Familiäre Hypercholesterinämie und verwandte Störungen des Lipidstoffwechsels (Hyperlipoproteinämien)

71

Kurt Widhalm

Definition

Hyperlipidämien (Synonym: Hyperlipoproteinämien) sind biochemische Veränderungen, bei denen ein oder mehrere Anteile der Serumlipide (Cholesterin, Triglyzeride oder beide) und eines oder mehrere der diese Lipide transportierenden Lipoproteine vermehrt sind. Bei den meisten sind multiple genetische und/oder exogene Faktoren kausal beteiligt. Bei manchen wird die Hyperlipoproteinämie durch einen ganz bestimmten Gendefekt, der den Lipidmetabolismus beeinflussen kann, verursacht. Epidemiologische Studien haben den Beweis erbracht, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Serumcholesterinkonzentration (v. a. LDL-Cholesterin) und der Häufigkeit und Intensität des Auftretens von atherosklerotischen Gefäßveränderungen besteht.

Atherosklerose stellt nach wie vor die weitaus überwiegende Ursache der Koronargefäßerkrankung dar. Etwa die Hälfte der Todesfälle in Europa wird mittelbar oder unmittelbar durch diese Krankheit verursacht.

Ätiologie und Pathogenese

Atherosklerotische Gefäßerkrankungen beginnen bereits in der frühen Kindheit. Die Risikofaktoren, die für die Entstehung von kardiovaskulären Veränderungen bei Erwachsenen festgestellt werden können, sind bereits im Kindesalter exprimiert: Dazu gehören erhöhte Blutkonzentrationen von Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin), ein niedriger High-density-Lipoprotein-Cholesterin-Wert (HDL-Cholesterin), Hypertonie, Nikotinabusus, Glukoseintoleranz und Insulinresistenz, eine positive Familienanamnese und Adipositas. Das Vorhandensein dieser Risikofaktoren ist ein valider Prädiktor für die Entwicklung von sog. Fatty streaks

und „fibrösen Plaques“ bei Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen. Ferner konnten Studien zeigen, dass sowohl die Plasmacholesterinkonzentration, der Blutdruck und das Körpergewicht in der Kindheit diese im Erwachsenenalter voraussagen.

Die einzelnen Risikofaktoren persistieren im Wesentlichen vom Kindesalter ins Erwachsenenalter („tracking phenomenon“); die Entstehung und die Bildung des atherosklerotischen Prozesses bereits im Kindesalter sind gesichert. Eindeutig gesichert ist die Zunahme von klinisch signifikanten Läsionen im Alter zwischen 15 und 34 Jahren. Zwei US-Studien haben in dieser Hinsicht den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der atherosklerotischen Läsionen bei Kindern und Jugendlichen sowie der Höhe insbesondere des Gesamtcholesterins, aber auch von LDL-Cholesterin klar belegt: Sowohl in der PDAY-Multicenter Postmortem Study als auch in der letzten Auswertung der Bogalusa Heart Study konnte ein direkter Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren (Blutdruck, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeriden) und in letzterer Studie ein gewisser negativer Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und präatherosklerotischen Veränderungen gezeigt werden.

In der Fortführung der Bogalusa Heart Study zeigte sich, dass bei 93 Personen, die im Alter zwischen 2 und 39 Jahren vorwiegend durch Unfälle ums Leben gekommen waren, ein klarer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der asymptomatischen koronaren sowie aortalen Atherosklerose und der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren bestand. Der engste Zusammenhang ließ sich für Fatty streaks, den Body-Mass-Index und den systolischen Blutdruck in den Koronararterien bzw. für Fatty streaks und Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin zeigen.

Physiologie der Plasmalipoproteine

Sowohl Cholesterin als auch Triglyzeride sind als hydrophobe Lipide wasserunlöslich und können nur an einen Lösungsvermittler gebunden im Blutplasma transportiert werden. Sie tragen eine äußere Schicht von Apolipoproteinen

K. Widhalm (✉)

Österreichisches Akademisches Institut für Ernährungsmedizin, Wien, Österreich

Univ. Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

E-Mail: kurt.widhalm@meduniwien.ac.at

(Apo A, B, C und E), Phospholipiden und freiem Cholesterin. Im Fall des Cholesterins wird dieses für den Transport mit langkettigen Fettsäuren verestert, und diese Ester werden im hydrophoben Kern der Plasmalipoproteine verpackt.

Die Hauptlipoproteinklassen werden entsprechend ihrer Mobilität in der Elektrophorese unterteilt in:

- Chylomikronen,
- VLDL („very low density lipoproteins“),
- LDL, Untergruppe: „small dense lipoproteins“,
- HDL.

Der Stoffwechsel der Lipoproteine ist aus Tab. 1 ersichtlich. Im Nüchternplasma des Gesunden sind alle Lipoproteine, ausgenommen die Chylomikronen, nachweisbar. Ein Zwischenprodukt zwischen VLDL und LDL stellen die „intermediate density lipoproteins“ (IDL) dar, die beim Gesunden in nur sehr geringen Mengen auftreten. Hinsichtlich einer potenziellen Atherogenität ist heute gesichert, dass die größte Bedeutung einer erhöhten Gesamtcholesterin- und LDL-Konzentration zukommt. Kleine dichte LDL-Partikel („small dense LDL“) sind offenbar noch stärker atherogen. Sie kommen bei verschiedenen Hyperlipoproteinämien in unterschiedlicher Konzentration vor, sind aber auch durch ungünstige (z. B. fettreiche) Ernährung induzierbar. Für VLDL und Triglyzeride ist dieser Zusammenhang – möglicherweise – geringer ausgeprägt. Untersuchungen über postprandiale Verhältnisse liegen jedoch kaum vor. Dem HDL kommt hingegen eine Schutzfunktion gegen die Atherogenese zu, sodass nur niedrigen HDL-Werten eine Risikoindikatorfunktion zugeschrieben

werden kann. Diese Tatsache unterstreicht jedoch ganz besonders die Bedeutung der Bestimmung der einzelnen Lipoproteinfraktionen, um eine individuelle Risikobeurteilung vornehmen zu können.

Diagnose

Die Konzentration von Gesamtcholesterin sowie Triglyzeriden im Blutplasma einerseits und die Konzentration von Gesamtcholesterin in verschiedenen Lipoproteinklassen stellen die Basis der klinischen Diagnostik von Hyperlipidämien und Hyperlipoproteinämien dar. Üblicherweise werden Blutkonzentrationen oberhalb der 95. Perzentile bzw. unterhalb der 5. Perzentile als abnorm bezeichnet.

Für die Praxis können jedoch jene Werte als Cut-off-Level angesehen werden, die vom Expert Panel der American Heart Association für das Kindesalter empfohlen wurden (Tab. 2):

Um kardiovaskuläre Erkrankungen wirksam vermeiden zu können (Prävention!) müssen Kinder und Jugendliche, die ein Risiko für die Entstehung frühzeitiger Atherosklerose haben, identifiziert und so früh wie möglich einer effizienten Behandlung zugeführt werden.

Screening

Das Expertenkomitee der American Academy of Pediatrics zum Thema Blutcholesterin bei Kindern und Jugendlichen empfiehlt in den in Tab. 3 angegebenen Situationen, dass Untersuchungen auf Anomalien des Lipoproteinmetabolismus bei Kindern gemacht werden sollten.

Es existieren genügend evidenzbasierte Argumente für breit angelegte Screeningverfahren sowohl in der Klinik als auch in der pädiatrischen Praxis.

Tab. 1 Charakteristik der Serumlipoproteine beim Gesunden

Lipoprotein	Dichte (g/ml)	Mobilität in der Elektrophorese	Chemische Zusammensetzung (Gew.-%)				
			Protein	TG	Cholesterin		Phospholipide
Chylomikronen	0,94	Start	1–2	85–95	13	2–4	
VLDL	0,94–1,006	Prä-β	6–10	50–65	4–8	16–22	15–204
LDL	1,006–1,063	b	18–22	4–8	6–8	45–50	18–244
HAL	1,063–1,21	a	45–55	2–7	3–5	15–20	26–324

HAL High-density-Lipoprotein, LDL Low-density-Lipoprotein, TG Triglyzeride, VLDL Very-low-density-Lipoprotein

Tab. 2 Leitlinien für die Identifikation von Kindern und Jugendlichen mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen

Plasmalipoprotein	Konzentrationen		
	Akzeptierbar	Grenzbereiche	Erhöht/erniedrigt
Gesamtcholesterin (mg/dl) ^a	<170	170–200	>200 (erhöht)
LDL-Cholesterin (mg/dl) ^a	<110	110–130	>130 (erhöht)
Triglyzeride (mg/dl) ^b	<90	90–ca. 110	>110
- 0–9 Jahre	<75	75–99	>100
- 10–19 Jahre	<90	90–129	>130
HDL-Cholesterin (mg/dl) ^a	>45	40–45	<40 (erniedrigt)

Umrechnung: ^a Cholesterin: mg/dl × 0,02586 = mmol/l; ^b Triglyzerid: mg/dl × 0,01129 = mmol/l; LDL Low-density-Lipoprotein Tabellenfußzeile – bitte überschreiben]

Tab. 3 Indikationen zur Untersuchung auf Lipoproteinanomalien

Alter (Jahre)	Screening
Geburt bis 2	Kein Screening
2–8	Kein Routinelipidscreening. Nüchternlipidstatus, falls bei Eltern, Großeltern, Tante/Onkel oder Geschwister bekannt: Herzinfarkt, KHK, Apoplexie, Stent, Angioplastik <55 Jahre (m) oder <65 Jahre (w); Eltern: Cholesterin >240 mg/dl ^a oder bekannte Dyslipidämie Wenn Kind an Diabetes, Hypertonie erkrankt bzw. BMI >95. Perzentile
9–11	Generelles Screening! Nichtnüchternlipidstatus: Berechnung von Non-HDL-Cholesterin = Total Cholesterin – HDL-Cholesterin Wenn Non-HDL-Cholesterin >145 mg/dl oder HDL-Cholesterin <40 mg/dl, TG >100 mg/dl ^b
12–16	Kein generelles Screening Nüchternlipidstatus 2-mal, wenn neue Kenntnisse über Erkrankungen in der Familie vorhanden sind
17–19	Generelles Screening 1-mal Non-HDL-Cholesterin >145 mg/dl bzw. HDL-Cholesterin <40 mg/dl oder LDL-Cholesterin >130 mg/dl, TG >130 mg/dl
20–21	Non-HDL-Cholesterin >190 mg/dl, HDL-Cholesterin <40 mg/dl oder LDL-Cholesterin >160 mg/dl, Non-HDL-Cholesterin >190 mg/dl, HDL-Cholesterin <40 mg/dl, TG >150 mg/dl

Umrechnung: ^a Cholesterin: mg/dl \times 0,02586 = mmol/l; ^b Triglyzerid: mg/dl \times 0,01129 = mmol/l; *HDL* High-density-Lipoprotein, *KHK* koronare Herzkrankheit, *LDL* Low-density-Lipoprotein, *m* männlich, *TG* Triglyzeride, *w* weiblich

1 Primäre Hyperlipoproteinämien

1.1 Familiäre Hypercholesterinämie

Ätiologie und Pathogenese

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) wurde bereits 1938 von Carl Müller als ein „inborn error of metabolism“, bei dem hohe Blutcholesterinwerte gefunden werden und Herzinfarkte schon bei jungen Menschen auftreten, beschrieben. Es werden die weniger schwere heterozygote Form und die schwere homozygote Form (Tab. 4) unterschieden.

Heterozygote tragen eine einzelne Mutante eines *LDL-Rezeptor*-Gens (*LDLR*) und kommen in der Bevölkerung in einer Häufigkeit von ca. 1:200 Personen vor. Die Erkrankung zählt somit zu den häufigsten bekannten angeborenen Stoffwechselstörungen. Die betroffenen Personen haben ab der Geburt eine etwa auf das Doppelte erhöhte LDL-Konzentration im Plasma und meistens zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr die erste Herzattacke. Das Risiko einer klinisch manifesten Koronargefäßerkrankung liegt bei 40-jährigen Männern bei ca. 20 %, bei 50-jährigen bereits bei 50 %. Nur 15 % der betroffenen Männer erreichen das 65. Lebensjahr ohne Manifestation einer kardiovaskulären Krankheit (CVD). Wesentlich für die Diagnose einer FH ist neben der Labordiagnostik der Nachweis der Familiarität (frühzeitige Koronargefäßerkrankung, „Herzschlag“, Gefäßverkalkungen, Herzinfarkt und Hypercholesterinämie).

Homozygote Träger der FH (Häufigkeit 1:500.000) haben 2 Genmutanten von ihren Eltern geerbt, zeigen eine 6- bis 10-fache LDL-Konzentration von Geburt an, entwickeln meist massive Xanthome und haben bereits im Kindesalter

z. T. tödliche Herzattacken infolge weit fortgeschrittener Koronargefäßerkrankungen.

Die bahnbrechenden Arbeiten von Brown und Goldstein in den 1970er- und 1980er-Jahren klärten den Pathomechanismus dieser Erkrankung auf, indem sie zeigen konnten, dass heterozygote Träger nur ca. 50 % der für den Abtransport der zirkulierenden LDL-Partikel notwendigen LDL-Rezeptoren besitzen. Beim homozygoten Träger sind sie entweder gar nicht vorhanden oder fast funktionsuntüchtig. Diese Tatsache führt dazu, dass im Plasma ständig erhöhte LDL-Mengen zirkulieren, in die Blutgefäße eingelagert werden und zur Entstehung der frühzeitigen Atherosklerose beitragen.

Diagnose

Der rasante Fortschritt der molekularbiologischen Diagnostik führte dazu, dass in den letzten Jahren eine hohe Zahl von verschiedenen Genmutationen entdeckt wurde. Mit Methoden, wie der „next generation sequencing“ mit sog. Chip-Analysen gelingt es innerhalb kurzer Zeit festzustellen, ob und wo eine mögliche Mutation zu liegen kommt:

- am *LDLR*-Promotor,
- an den 18 *LDLR*-Genexons,
- in den korrespondierenden Intron-splice-Sequenzen,
- in der Codon-3500-Region des Apo-B-100,
- am *PCSK-9* Gen.

Mehrere Gremien (unter anderem die NICE-Guidelines aus Großbritannien) sehen die DNA-Analyse als die Standarddiagnostik an. Bis heute sind mehr als 1800 verschiedene Mutationen des *LDL-Rezeptor*-Gens, das auf dem Chromo-

Tab. 4 Primäre Hyperlipoproteinämien und Hypocholesterinämien im Kindesalter

Form	Inzidenz	Klinische Befunde	Biochemische und Labordiagnostik
Primäre Hyperlipoproteinämien im Kindesalter			
Familiäre Hypercholesterinämie			
- Heterozygote Form	1: ca. 200	Im Kindesalter praktisch nie Symptome, Manifestation des Gefäßbefalls in 3.–5. Lebensdekade Xanthome selten; immer liegt Familiarität vor; meist kardiovaskuläre Anamnese in der Familie	LDL-Rezeptor-Defekt, PCSK-9-Defekt; <i>LDLR</i> -Gen-Diagnostik, <i>PCSK-9</i> -Gen Cholesterin > ca. 180 mg/dl ^a , LDL-Cholesterin >130 mg/dl ^a , Apo B ↑
- Homozygote Form	1:500.000	Manifestation des Gefäßbefalls im frühen Kindesalter (Herzinfarkte!) Beide Elternteile haben Hypercholesterinämie	LDL-Rezeptoren nicht oder praktisch nicht funktionstüchtig <i>LDLR</i> -Gen-Diagnostik Cholesterin >500 mg/dl ^a , LDL-Cholesterin >300 mg/dl ^a
Apo-B-100-Defekt	Nicht bekannt	Ähnlich	Molekular-Diagnostik
Familiäre polygenetische Hyperlipidämie	?	Häufig keine; im Erwachsenenalter erhöhte Atherogenese	Cholesterin ↑ und/oder Triglyzeride ↑
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (familiär vorkommende Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie)	3–5:1000	Im Kindesalter keine; im Erwachsenenalter erhöhte Atherogenese	Pathobiochemie nicht bekannt; Total Cholesterin ↑ LDL-Cholesterin ↑ HDL-Cholesterin ↓ Triglyzeride ↑ (oft abwechselnd) Apo B ↑
Autosomal-rezessive Hypercholesterinämie	Nicht bekannt	Xanthome, frühzeitige KHK	Defekt in der Phosphotyrosinbindungsdomäne LDL-Cholesterin ↑↑
Hypertriglyzeridämie	Nicht bekannt	Bauchkoliken, Pankreatitis, Gefäßbefall selten Pankreatitis	Triglyzeride ↑, VLDL ↑
Familiäre Hypertriglyzeridämie			Pathobiochemie unbekannt
Exzessive Hypertriglyzeridämien, entweder nur Chylomikronen (Typ I) oder VLDL und Chylomikronen im Nüchternplasma (Typ V)			Triglyzeride >500 mg/dl ^b (VLDL und/oder Chylomikronen)
Primäre Hypocholesterinämien im Kindesalter			
Familiäre Hypo-β-Lipoproteinämie (bei Homozygotie: Abeta-Lipoproteinämie)	Nicht bekannt	Neurologische Symptome, Blutbildveränderungen, Malabsorption	Apo B ↓, LDL ↓, VLDL ↓
Familiäre Analpha-Lipoproteinämie (Tangier-Krankheit)		Hyperplastische orangefarbige Tonsillen und Adenoide, Hepatomegalie, periphere Neuropathie	Im Plasma fehlendes HDL, niedriges Cholesterin, normal bis erhöhte Lipide. Speicherung von Cholesterinestern im Gewebe

Umrechnung: ^a Cholesterin: mg/dl × 0,02586 = mmol/l; ^b Triglycerid: mg/dl × 0,01129 = mmol/l, Apo Apolipoprotein, HDL High-density-Lipoprotein, LDL Low-density-Lipoprotein, VLDL Very-low-density-Lipoprotein

som 19 lokalisiert ist, beschrieben worden. Versuche, einzelnen Genotypen ganz bestimmte Phänotypen zuzuordnen, sind allein schon von der Vielzahl bisher beschriebener Mutationen außerordentlich schwierig. Allerdings gibt es bereits ausreichend Daten, die Hinweise dafür liefern, dass eine Genmutationsdiagnostik klinische Relevanz hat: So konnten Studien klar zeigen, dass Patienten mit *LDL-Rezeptor*-Genmutationen eine aggressivere lipidsenkende Therapie benötigen, um wünschenswerte LDL-Konzentrationen zu erreichen. Andererseits fanden sich bei 645 holländischen Kindern sehr wohl Unterschiede hinsichtlich der Lipidwerte, aber auch hinsichtlich der Ausprägung der CVD-Familienanamnese und spezifischer LDL-Re-

zeptor-Mutationen. Ferner ist mit der Detektion eines molekularbiologischen Defektes die Diagnose gesichert, mit üblichen Labortesten, insbesondere im Grenzbereich, nur wahrscheinlich.

Eine zusätzliche Bestimmung von Lipoprotein (a) ermöglicht die Erkennung von Kindern mit FH mit dem höchsten CVD-Risiko.

Mit der heute üblichen Labordiagnostik, die Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride einschließt, gelingt es nur in ca. 80 % der Fälle, die Träger von genetischen Hypercholesterinämien im Kindesalter zu diagnostizieren. Mithilfe der Genanalyse ist die Diagnostik

unabhängig von der phänotypischen Expression in jedem Alter möglich, dies auch dann, wenn noch „normale“ Lipidwerte vorliegen.

Therapie

Die Therapie ist abhängig von der Form der FH:

Heterozygote FH Die heterozygote FH kann diätetisch und medikamentös behandelt werden:

Diät Die Behandlung der heterozygoten FH hat zum Ziel, die erhöhten LDL-Werte in Richtung Normalbereich zu senken. Das wichtigste therapeutische Prinzip stellt die Diät dar, die fettarm (<30 % der Energiezufuhr), cholesterinarm (<200 mg/Tag) und mono- bzw. polyensäurereich, also arm an gesättigten Fetten, ist. Mit einer derartigen Diät gelingt meist eine Senkung des Blutholesterin- und LDL-Cholesterinspiegels um ca. 10–15 %.

Diese Kostform ist dadurch gekennzeichnet, dass wenige tierische Produkte und überwiegend pflanzliche Lebensmittel verwendet werden. Eine effektive Fetteinsparung gelingt meist nur durch Verwendung von fettreduzierter Milch bzw. fettarmen Milchprodukten. Da meist auch weitere Familienmitglieder von dieser Stoffwechselstörung betroffen sind, ist es sehr ratsam, die gesamte Familie in die diätetische Betreuung mit einzubeziehen („family approach“).

Neben der Fetteinschränkung und der Fettmodifikation gelang es in letzter Zeit durch Proteinmodifikation, z. B. durch Verwendung von Sojaweiß, wesentlich ausgeprägtere Reduktionen (bis zu 30 %) von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin zu erzielen. In letzter Zeit sind einige gut schmeckende Lebensmittel bzw. Produkte, die Sojaprotein in ausreichender Menge beinhalten, im Handel verfügbar.

Medikamente Werden unter Ausschöpfung aller diätetischen Maßnahmen Serumcholesterin- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen nicht deutlich in Richtung des Referenzbereiches (Zielwerte <130 mg/dl) gesenkt, so ist der Einsatz von lipidsenkenden Medikamenten ab dem 8.–10. Lebensjahr indiziert. Die Entscheidung, eine medikamentöse Therapie einer FH bei einem Kind zu beginnen, soll immer individuell nach sorgfältiger Überprüfung aller Fakten (Alter und Familienanamnese) erfolgen. Medikamente der Wahl stellen Statine (Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin) dar.

Diese direkt in den zellulären Stoffwechsel eingreifenden Substanzen (sie inhibieren die 3-Hydroxy-Methylglutaryl [HMG]-CoA-Reduktase in der Leberzelle) werden mit großem Erfolg bei Erwachsenen eingesetzt und sind nun auch für das Kindesalter verfügbar. Andere cholesterinsenkende Substanzen (Ezetimibe, Cholestagen) wurden bereits bei Kindern erfolgreich eingesetzt.

Ergebnisse bei Kindern lassen den Schluss zu, dass diese Medikamente auch in der Pädiatrie erfolgreich eingesetzt

werden können. Blutholesterinsenkungen bis zu 30 % sind mit relativ niedrigen Dosen (5–10 mg Simvastatin), in Kombination bis 50 %, beschrieben worden.

Die Kriterien für den Einsatz von medikamentösen Therapien bei Kindern mit FH sind von der American Academy of Pediatrics klar definiert und werden auch in Europa akzeptiert: Ist die LDL-Cholesterin-Konzentration bei bestehender Familienanamnese trotz intensiver und nachweislich eingehaltener Diät (mindestens 3 Monate lang) nicht unter 160 mg/dl abzusenken, so ist der Einsatz von Medikamenten indiziert. Beim Nichtvorliegen einer Risikokonstellation der Familie gilt als Grenzwert 190 mg/dl.

Neue Medikamente wie PCSK-9-Inhibitoren und Lomitabide, die bei Erwachsenen dramatische LDL-Cholesterin-Reduktionen erzielen, sind für Kinder derzeit nicht einsetzbar, lassen aber einen deutlichen Fortschritt erhoffen, da sie nur in Abständen von 2–4 Wochen s.c. injiziert werden müssen.

Homozygote FH (hoFH) Bei Kindern mit hoFH treten massive stenosierende atherosklerotische Veränderungen in den Koronararterien bereits in der 1. Lebensdekade auf. Auf Abb. 1 ist eine Koronararterie eines 4,5 Jahre alten Buben zu sehen, der plötzlich, aus „voller Gesundheit“ im Kindergarten umfiel und starb.

Die Therapie der homozygoten Form der FH muss auf ein aggressives therapeutisches Regime zurückgreifen, da bei diesen Patienten eine markante Senkung der extrem erhöhten Serumcholesterinkonzentration mit Diät und Medikamenten nicht erzielt werden kann. Neben Versuchen mit verschiedenen Medikamentenkombinationen werden heute Verfahren angewendet, bei denen die atherogenen LDL-Partikel selektiv aus dem Plasma entfernt werden (LDL-Apherese). Diese Verfahren müssen jedoch in Abständen von 1–2 Wochen erfolgen.

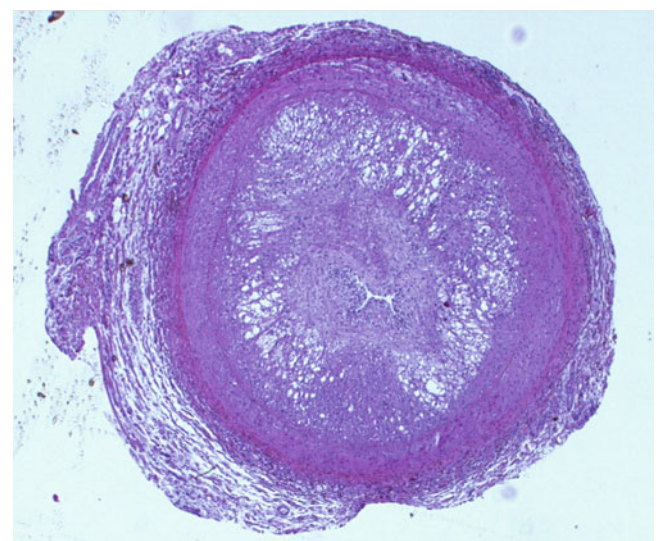


Abb. 1 Koronararterie (Ramus interventricularis anterior) eines 4,5 Jahre alten Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Neueste Studien zeigen unter Anwendung innovativer Medikamente (PCSK-9-Inhibitoren und vieles andere mehr) auch bei homozygoten Patienten signifikante Senkungen von LDL-Cholesterin. Dadurch können zum Teil LDL-Apheresen vermieden oder die Intervalle deutlich verlängert werden. Die Gentherapie bei der FH ist noch experimentell.

Screening

Ein generelles Screening auf Vorliegen einer FH wird von der American Academy of Pediatrics ab dem 9. und 10. Lebensjahr empfohlen. Die europäischen Leitlinien empfehlen sogar ein generelles Screening zwischen dem 1. und 9. Lebensjahr. Allerdings ist es ratsam, in Risikofamilien schon bei Kindern ab dem 2. Lebensjahr eine Cholesterinbestimmung vorzunehmen. Eine andere Methode ist das sog. Kaskaden-Screening. Dabei wird bei einem Patienten, bei dem eine FH diagnostiziert wurde, die ganze Verwandtschaft, inklusive aller Kinder auf das Vorliegen einer FH untersucht, am besten mit molekularbiologischer Diagnose. Moderne Labormethoden ermöglichen die Bestimmung von Cholesterin und Triglyceriden aus kleinsten Blutmengen (z. B. 1–2 Blutstropfen). Wird dabei eine Hypercholesterinämie festgestellt, empfiehlt sich eine HDL-Cholesterin-Bestimmung. Falls die Hypercholesterinämie nicht durch HDL verursacht wird, ist die Behandlung mit einer geeigneten Diät und/oder Medikation angezeigt. Mithilfe der Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Bestimmung im Nabelschnurblut ist die Diagnose einer FH schon bei Neugeborenen möglich.

1.2 Familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCH, Tab. 4) ist eine relativ häufige (3:1000 bis 5:1000) autosomal-dominant vererbte Stoffwechselstörung, bei der die betroffenen Familienmitglieder verschiedene Typen von Hyperlipoproteinen aufweisen können. Etwa ein Drittel der Erkrankten weist nur eine Hypercholesterinämie auf, ein Drittel hat nur eine Hypertriglyceridämie (VLDL), ein Drittel ist durch erhöhte Triglyceride und Cholesterin (VLDL und LDL) gekennzeichnet. Patienten mit dieser Stoffwechselstörung haben meist LDL-Partikel, die mit Apo B angereichert sind, sodass eine Apo-B-Bestimmung ($>110 \text{ mg/dl}^1$) eine Unterscheidung zwischen dieser Erkrankung und einer familiären Hypertriglyceridämie erlaubt. Der Erkrankung können 3 metabolische Defekte zugrunde liegen:

- Überproduktion von VLDL in der Leber,
- vermindertes Trapping sowie Retention von Fettsäuren im Fettgewebe und

¹ Umrechnung: $\text{mg/dl} \times 0,01 = \text{g/l}$

- verminderter Abtransport von postprandial triglyzeridangereicherten Lipoproteinen (Chylomikronen-Remnants).

Patienten mit familiärer kombinierter Hyperlipidämie weisen ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitige Koronargefäßkrankung auf. Die Therapie besteht in einer fettarmen, fettmodifizierten und cholesterinarmen Diät. Manchmal kann auch der Einsatz von Medikamenten (Statine) sinnvoll sein.

1.3 Hypertriglyceridämien/Chylomikronämiesyndrom

Die familiäre Hypertriglyceridämie (Tab. 4), die durch eine Vermehrung der VLDL gekennzeichnet ist, manifestiert sich im Kindesalter selten. Meist ist sie mit Übergewicht assoziiert. Im Unterschied zur FCH ist bei dieser Erkrankung die hepatische Apo-B-100-Produktion nicht erhöht. Die Leber sezerniert jedoch große triglyzeridreiche VLDL, die langsam katabolisiert werden.

Diese Stoffwechselstörung ist oft mit einer Glukoseintoleranz assoziiert. Die Hypertriglyceridämie – bedingt durch einen Lipoproteinlipasedefekt (LPL-Defekt) – ist selten, charakterisiert durch Chylomikronämie, Pankreatitis, eruptive Xanthome und neurologische Symptome. Der Defekt der LPL kann durch eine i. v.-Verabreichung von Heparin (60 IE/kg KG) durch Nachweis der beeinträchtigten postheparinlipolytischen Aktivität (PHLA) diagnostiziert werden.

Heterozygote Träger haben im Kindesalter meist eine mäßige Hypertriglyceridämie mit niedrigen HDL-Cholesterin-Spiegeln; homozygote Träger haben meist eine schwere Hypertriglyceridämie. Der Gendefekt für den LPL-Mangel ist auf dem Chromosomenabschnitt 8p22 lokalisiert. Die Therapie besteht somit aus Reduktion von Übergewicht und Verabreichung von Diäten, die arm an niedermolekularen Kohlenhydraten, relativ fettarm und mono- bzw. polyensäurereich sind. Durch fettarme/fettmodifizierte Diäten (zwischen 20- und 30-prozentiger Fettanteil) lässt sich meist eine drastische Reduzierung der Triglyzeride erreichen. Die Therapie besteht in einer drastischen Fettrestriktion. Die Energiezufuhr soll z. T. zu weniger als 10 % aus Fett ($<15 \text{ g Fett}$ für Kinder unter 12 Jahren) bestehen. Es sind auch Erfolge mit Zusatz von mittelkettigen Triglyzeriden (MCT) und ω -3-Fettsäuren beschrieben worden.

2 Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Beim Vorliegen bestimmter Krankheiten finden sich z. T. erhebliche Hyperlipoproteinämien, die durch die Grundkrankheit selbst zustande kommen. Deshalb ist es immer notwendig, mögliche Grundkrankheiten auszuschließen,

bevor die Diagnose einer primären Hyperlipoproteinämie gestellt wird. Bei den folgenden Krankheiten sind sekundäre Hyperlipidämien im Kindesalter häufig:

- Hypothyreose,
- nephrotisches Syndrom,
- chronische Nierenkrankheiten,
- Cholestase,
- Glykogenose Typ I,
- Steroidtherapie etc.

2.1 Mevalonazidurie (Mevalonkinasedefekt)

► [Kap. 81, „Defekte der Cholesterolsynthese“](#).

2.2 Wolman-Krankheit

Ätiologie und Pathogenese

Diese Krankheit wurde erstmals 1961 mit folgenden Symptomen beschrieben: Erbrechen, Durchfall, Gedeihstörung, Hepatosplenomegalie, Verkalkungen der Nebennieren, vakuolisierte periphere Lymphozyten und Schaumzellen im Knochenmark, Speicherung von Cholesterinestern und Triglyceriden. Ursache ist eine Defizienz der lysosomalen Lipase. Der molekulare Defekt liegt in der Defizienz der lysosomalen sauren Lipase. Der Gendefekt ist auf dem Chromosomenabschnitt 10q23 lokalisiert; oft wird auch eine Hyper- β -Lipoproteinämie mit einer eindrucksvollen prämaternen Atherosklerose beobachtet.

Klinische Symptome und Verlauf

Die klinische Symptomatik der Krankheit beginnt meist im Alter von 2–7 Wochen mit Durchfällen und Erbrechen. Das Abdomen ist stark gebläht, sodass oft eine Laparotomie beim Verdacht auf intestinale Obstruktion durchgeführt wird. Dabei wird meist die Diagnose einer Lipidspeicherkrankheit durch Anwesenheit von Fett in der Leber und in der Milz gestellt. Ein weiteres Hauptmerkmal ist die Verkalkung der Nebennieren. Diese kann im normalen Röntgenbild gesehen werden, wird aber auch, besonders bei Anwesenheit eines Aszites, übersehen. Das Biopsiematerial zeigt gelb angefärbte Zellen; im Elektronenmikroskop sind Fetttropfchen, die an eine laminierte Membran gebunden sind, zu sehen. Sie befinden sich innerhalb der Lysosomen. Das Speichermaterial besteht aus Cholesterinestern und Triglyceriden.

Therapie

Es gibt keine anerkannte Behandlung für die Wolman-Krankheit. Bei deutlicher Cholesterinesterspeicherung in der Leber können HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren von Vorteil sein. Bei einem Patienten wurde eine Lebertransplan-

tation durchgeführt, bei 3 Patienten eine Knochenmarkstransplantation ohne überzeugende Erfolge. Aktuell befindet sich eine Enzymersatztherapie in klinischer Erprobung.

2.3 Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

► [Kap. 81, „Defekte der Cholesterolsynthese“](#).

Weiterführende Literatur

- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al (1998) Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 338:1650–1656
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents (2011) Summary report. *Pediatrics* 128:S213
- Goldstein JL, Brown MS (1973) Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 70:2804–2808
- Havel RJ, Kane JP (2001) Introduction: structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Hrsg) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8. Aufl. McGraw Hill, New York, S 2705–2716
- Helk O, Schreiber R, Widhalm K (2016) Effects of two therapeutic dietary regimens on primary chylomicronemia in paediatric age: a retrospective data analysis. *Eur J Clin Nutr* 70(10):1127–1131
- Humphries SE, Cooper J, Dale P et al (2017) The UK paediatric familial hypercholesterolaemia register: statin-related safety and 1-year growth data. *J Clin Lipidol*. pii: S1933-2874(17)30514-7
- Knowles JW, Rader DJ, Khoury MJ (2017) Cascade screening for familial hypercholesterolemia and the use of genetic testing. *JAMA* 318(4):381–382
- Koeijvoets KC, Wiegman A, Rodenburg J et al (2005) Effect of low-density lipoprotein receptor mutation on lipoproteins and cardiovascular disease risk: a parent-offspring study. *Atherosclerosis* 180:93–99
- Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Ose L, Wiegman A (2012) Pediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. *Arch Dis Child* 97:272–276
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcolm GT et al (1997) Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:95–106
- Müller C (1938) Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand* 89:75
- Newman WP, Freedman DS, Voos AW et al (1986) Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa heart study. *N Engl J Med* 314:138–144
- Nordestgaard BG, Chapman MJ et al (2013) Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European atherosclerosis society. *Eur Heart J* 34(45):3478–390a
- Smith AJ, Turner EL, Kinra S (2016) Universal cholesterol screening in childhood: a systematic review. *Acad Pediatr* 16(8):716–725
- Stefanutti C, Julius U, Watts GF (2017) Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. *J Clin Lipidol* 11:858–871
- Strong JP, Malcolm GT, McMahan CA et al (1999) Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implicati-

- ons for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA* 281:727–735
- Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT (2017) Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev* 7: CD006401
- Weghuber D, Widhalm K (2008) Effect of 3-month treatment of children and adolescents with familial and polygenic hypercholesterolaemia with a soya-substituted diet. *Br J Nutr* 99(2):281–286. Epub 2007 Aug 13
- Widhalm K, Binder CB, Kreissl A et al (2011) Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr* 158(1):167
- Widhalm K, Benke IM, Fritz M et al (2017) Homozygous familial hypercholesterolemia: summarized case reports. *Atherosclerosis* 257:86–89
- Wiegmann A, Gidding SS (2015) Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 36(36):2425–2437