

Familiäre Hypercholesterinämie

Krankheitsbild

Die familiäre Hypercholesterinämie ist eine Form der Dyslipidämie, die durch stark erhöhte Cholesterinspiegel im Blut und durch gelbliche Cholesterinablagerungen in den Sehnen der Ellbogen, Knien und Achillessehne, (Sehnenxanthome) sowie unter der Haut der Augenlider (Xanthelasmata) und den Rändern der Cornea (graue Verfärbung: arcus cornealis) gekennzeichnet ist.

Eine Hypercholesterinämie kann vermutet werden, wenn das Gesamtcholesterin 310 mg/ml überschreitet. Relevant für die Diagnostik ist jedoch die LDL-Fraktion, die oberhalb 190mg/dl bei unbehandelten Erwachsenen und oberhalb 150 mg/dl bei Kindern eine Hypercholesterinämie anzeigt. Die chronisch erhöhten LDL-Partikel lagern sich an den Arterienwänden ab und führen so zur Arteriosklerose. Besonders kritisch ist die Ablagerung an den Koronararterien. Die Ablagerungen, die zur Verengung und Verhärtung der Gefäße führen, werden als arteriosklerotische Plaques bezeichnet und lösen die Symptome einer Angina pectoris aus. Die Symptome sind Brennen (als „Sodbrennen“ empfunden), Reißen oder krampfartiger Druck in der Herzgegend (Kardialgie), oft verbunden mit einem Engegefühl hinter dem Brustbein (retrosternal). Früher oder später führen die Ablagerungen zum Herzinfarkt (Myocard-Infarkt). Seltener kommt es zum Schlaganfall, bei dem Gefäßverengungen in den zum Gehirn führenden Arterien entstehen.

Häufigkeit

Mehr als 30% aller Erwachsenen in der westlichen Welt haben erhöhte Blutcholesterinwerte. Vererbte Formen von Hypercholesterinämie fallen durch konstant hohe Cholesterinwerte, ein erheblich früheres Manifestationsalter und eine familiäre Häufung auf. Die häufigste vererbte Form von hohem Cholesterin ist die familiäre Hypercholesterinämie. Sie kommt mit einer Häufigkeit von 1:500 Menschen in den meisten Ländern vor. Die autosomal rezessiv vererbte Form ist deutlich seltener (ca. 1:250.000), manifestiert sich aber häufig im frühen Kindesalter und führt nicht selten vor Beendigung des zweiten Lebensjahrzehnts zum Herzinfarkt.

Familiäre Hypercholesterinämie tritt in bestimmten Populationen wie Afrikaner (Buren) in Südafrika, Französisch Kanadier, Libanesen und Finnen häufiger auf.

Genetische Veränderungen

Die familiäre Hypercholesterinämie wird durch pathogene Varianten in den Genen **APOB**, **LDLR**, **PCSK9** (autosomal dominant) und durch Genvarianten im **LDLRAP1** Gen (autosomal rezessiv) verursacht. Hohe Blutcholesterinwerte resultieren typischerweise aus einer Kombination von genetischen und umweltbedingten Risikofaktoren. Lifestyle-Entscheidungen wie Ernährung, Bewegung und Rauchen beeinflussen stark die Menge an Cholesterin im Blut. Weitere Faktoren, die den Cholesterinspiegel beeinflussen, sind das Geschlecht, das Alter und Gesundheitsprobleme wie Diabetes und Fettleibigkeit. Ein signifikanter Prozentsatz aller Menschen mit hohem Cholesterinspiegel hat eine erbliche Form von Hypercholesterinämie. Die häufigste Ursache für vererbtes hohes Cholesterin ist eine als familiäre Hypercholesterinämie (FH) bekannte Erkrankung, die aus pathogenen Varianten im **LDLR** Gen resultiert. LDL-Partikel im Serum binden an den LDL-Rezeptor, werden mit dem Rezeptor in die Zelle geschleust und dort ab- bzw. umgebaut. Des Weiteren führen Genvarianten im **APOB** Gen zu familiär erhöhten Cholesterinwerten. Die Bindung an den LDL-Rezeptor wird durch das APOB-Molekül in der Oberfläche der LDL-Partikel vermittelt.

Genvarianten im **APOB** Gen werden seltener als Auslöser der familiären Hypercholesterinämie gefunden als Genvarianten im LDL-Rezeptor Gen. Das vom **PCSK9** Gen kodierte Protein bindet an den LDL-Rezeptor und moduliert dadurch die Bindung von LDL-Partikeln. Durch aktivierende Genvarianten hervorgerufene erhöhte PCSK9-Aktivitäten verhindern den Abbau von LDL-Partikeln und führen zur Hypercholesterinämie. Durch Blockierung von PCSK9 kann der Cholesterinspiegel gesenkt werden. Pathogene Varianten im **LDLRAP1** Gen verursachen die autosomal rezessiv vererbte Form der Hypercholesterinämie. Das LDLRAP1-Molekül bindet an den intrazellulären Teil des LDL-Rezeptors. Liegen pathogene Genvarianten vor, ist die normale Funktion gestört und die Aufnahme der LDL-Partikel stark beeinträchtigt.

Vererbung

Die meisten Fälle von hohem Cholesterinspiegel werden nicht durch eine einzige erbliche Erkrankung verursacht, sondern resultieren aus einer Kombination von Lebensstilentscheidungen und den Auswirkungen von Variationen in vielen Genen. Vererbte Formen von Hypercholesterinämie, die aus Mutationen in den Genen **LDLR**, **APOB** oder **PCSK9** Gen resultieren, weisen ein autosomal dominantes Vererbungsmuster auf. Autosomal dominante Vererbung bedeutet, dass eine Kopie eines veränderten Gens in jeder Zelle ausreicht, um die Störung zu verursachen. Eine betroffene Person erbt typischerweise eine veränderte Kopie des Gens von einem betroffenen Elternteil und eine normale Kopie des Gens von dem anderen Elternteil. In seltenen Fällen wird eine Person mit familiärer Hypercholesterinämie mit zwei mutierten Kopien des **LDLR** Gens geboren. Diese Situation tritt auf, wenn die Person zwei betroffene Elternteile hat, von denen jede eine veränderte Kopie des Gens weiterleitet. Das Vorhandensein von zwei **LDLR** Mutationen führt zu einer schwereren Form von Hypercholesterinämie, die üblicherweise bereits in der Kindheit Symptome verursacht. Mutationen im **LDLRAP1** Gen verursachen ebenfalls eine Hypercholesterinämie, die allerdings autosomal rezessiv vererbt wird. Autosomal-rezessive Vererbung bedeutet, dass der Zustand aus zwei veränderten Kopien des Gens in jeder Zelle resultiert. Die Eltern eines Individuums mit autosomal rezessiver Hypercholesterinämie tragen jeweils eine Kopie des veränderten Gens, aber ihre Blutcholesterinspiegel liegen normalerweise im normalen Bereich.

Differentialdiagnose

Polygene Hypercholesterinämien, familiär kombinierte Hyperlipidämie, Typ-III-Hyperlipoproteinämie sowie ausgeprägte Formen sekundärer Hypercholesterinämien (Hypothyreose, Cholestase) sind differentialdiagnostisch gegen die familiäre Hypercholesterinämie abzugrenzen. Bei massiven Hypertriglyzeridämien kann der Cholesterinanteil in VLDL- und Remnant-Partikeln zu einer erheblichen Gesamt-Cholesterinerhöhung beitragen, die sonst nur bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie beobachtet werden. Kutane Xanthome im Kleinkind- bis Jugendalter können auch auf eine Phytosterolämie (Mutationen des **ABCG5/8**-Membrantransporters) zurückzuführen sein. Die Kombination von Xanthomen mit neurologischen Symptomen sollte Anlaß geben, an eine zerebrotendinöse Xanthomatose (Mutationen der Sterol-27-Hydroxylase) zu denken. Für die Diagnostik dieser beiden Erkrankungen ist die Bestimmung der Non-Cholesterin-Sterole im Plasma zielweisend.

Molekulare Diagnostik

Für den Nachweis von pathogenen Mutationen kommt die Einzelgen Sequenzierung (Sanger-Sequenzierung) oder parallele Sequenzierung (NGS) als Genpanel Diagnostik (Stufendiagnostik) zur Anwendung. Die MLPA-Analyse ist erforderlich, um im **LDLR** und **LDLRAP1** Gen größere Deletionen nachzuweisen.

Gene	Vererbung	Anteil der Gene an der Familiären Hypercholesterinämie	Anteil nachweisbarer pathogener Varianten durch die Methoden	
			Sequenzanalyse Einzel oder Sequenzierung	NGS- Genspezifische Deletionsanalyse (MLPA)
APOB	Autosomal dominant	1%-5%	>99%	1 Fall
LDLR	Autosomal dominant	60%-80%	>90% ⁷	~2.5%-10%
PCSK9	Autosomal dominant	0%-3%	~100%	Keine
LDLRAP1	Autosomal rezessiv	selten	>80%	<20%
Unbekannte Gene ¹	dominant rezessiv	20%-40%	Nicht bekannt	

1. Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor - **LDLR** (MIM 606945)

Funktion

Das **LDLR** Gen liefert Anweisungen zum Herstellen eines Proteins, das als Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor bezeichnet wird. Dieser Rezeptor sitzt auf der äußeren Oberfläche von nahezu allen Arten von Zellen und bindet Low-Density-Lipoproteine-Partikel (LDL), die vorrangig vom Körper selbst gebildetes Cholesterin von der Leber über den Blutkreislauf zu den Geweben transportieren. Nach der Bindung des LDL-Partikels an den Rezeptor einer Zielzelle, wird der Komplex in die Zelle aufgenommen und die LDL-Partikel in Endosomen abgebaut, während der Rezeptor in die Zellmembran zurücktransportiert wird. Die Regulation des Cholesterinhaushalts läuft über die Leber, indem überschüssiges Cholesterin in Form der LDL-Partikel von der Leber aufgenommen und abgebaut wird. Nach dem Einschleusen des überschüssigen Cholesterins in die Leberzellen, wird auch die endogene Cholesterinsynthese herunter gefahren.

Krankheit

Pathogene Genvarianten im **LDLR** Gen sind die häufigste Ursache für die familiäre Hypercholesterinämie. Mehr als 1.000 Mutationen wurden in diesem Gen identifiziert. Genetische Varianten führen zu einer Funktionsminderung des Rezeptorproteins, einer verminderten Synthese, einem beschleunigten Abbau oder zu einem kompletten Fehlen des LDL-Rezeptor-Proteins. Die verbleibende Restaktivität des mutierten LDL-Rezeptors korreliert mit der Höhe der der LDL-Konzentration und dem entsprechend mit der Schwere der Erkrankung.

Die meisten Menschen mit familiärer Hypercholesterinämie erben eine veränderte Kopie des **LDLR** Gens von einem betroffenen Elternteil und eine normale Kopie des Gens von dem anderen Elternteil. Bei diesen Fällen sind im frühen Erwachsenenalter häufig bereits erhöhte LDL-Werte messbar. Die Manifestation einer koronaren Herzerkrankung liegt typischerweise zwischen dem 40. Und 60. Lebensjahr. Die Patienten haben auch ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle. Bei den selteneren homozygoten oder gemischt heterozygoten Trägern von pathogenen **LDLR** Genvarianten prägen sich die kardiovaskulären Ereignisse bereits im Kindesalter aus. In der Regel sind dann beide Eltern heterozygote Genträger mit einer entsprechenden Risikosymptomatik im mittleren Erwachsenenalter. Sehr selten treten pathogene Genvarianten als Neumutationen auf.

¹ Zum Beispiel kombinierte familiäre Hyper- Cholesterinämie bzw. Hyper-Lipoproteinämie.

Indikation

Verdacht auf Familiäre Hypercholesterinämie bei entsprechender Klinik und Nüchtern-LDL-Cholesterin >190 mg/dl (Erwachsene) bzw. >160 mg/dl (Kinder). Therapieindikation für Statine bzw. Lipidapherese. Grundlage für Ernährungs- und Lebensstilberatung.

Steckbrief

Das **LDLR** Gen ist auf Chromosom 19 (19p13.2) lokalisiert. Es ist 44,36 Kb lang und besteht aus 18 Exons und 17 Introns, die für das aus 860 Aminosäuren bestehende Protein kodieren. Die Größe seiner mRNA beträgt 5174 bp.

Häufigkeit der verschiedenen Mutationen im **LDLR** Gen

	Genes	LDLR
Mutation Type	Missense/nonsense	1215
	Splicing substitutions	160
	Regulatory substitutions	54
	Small deletions	343
	Small insertions/duplications	161
	Small indels	55
	Gross deletions	291
	Gross insertions/duplications	81
	Complex rearrangements	6
	Repeat variations	0
	TOTAL	2366

HGMD Stand März 2021

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA.

Abrechnung

EBM 11 x 11513 1 x 11512

2. Apo-Lipoprotein B - **APOB** (MIM 107730)

Funktion

Das **APOB** Gen kodiert ein Protein, das Bestandteil (Apoprotein) in wichtigen Lipoproteinen ist. **APOB** kommt in einer Langform (**ApoB100**) und in einer Kurzform, (**ApoB48**) vor. **ApoB100** und **ApoB48** werden aus dem gleichen Gen gebildet. In den Darmzellen wird durch alternatives Spleißen der **APOB** RNA die kürzere Variante gebildet. In jedem Fall dient das APOB-Protein dazu, dass die Lipoproteine an Rezeptoren auf den Zielzellen andocken und die Lipidbestandteile an die Zelle ausgeliefert werden können, die diese benötigen oder aber entsorgen sollen. Beide Formen des ApoB dienen offenbar dazu, die von Rezeptoren als Liganden erkannt zu werden und dafür zu sorgen, dass die Partikel ihre Bestimmungszellen erreichen. Chylomikronen sind verhältnismäßig große Lipoproteine, die ausschließlich in den Zellen der Darmwand gebildet werden und zum Transport der Nahrungsfette hauptsächlich zur Leber, aber auch zu Muskel- und Fettgewebe dienen. Very Low Density Lipoprotein (VLDL) und Low Density Lipoprotein (LDL) werden ausschließlich in der Leber gebildet. VLDL dient überwiegend dem Transport von Triglyceriden. LDL wird in der Leber gebildet und transportiert hauptsächlich Cholesterin von der Leber zu den restlichen Zellen des Körpers. Intermediate Density Lipoproteine (IDL) liegen in ihrer Größe zwischen den VLDL und den LDL, und enthalten temporäre Abbauprodukte. Ihre Konzentration ist so gering, dass sie normalerweise im Blut nicht nachweisbar sind. Lipoprotein a hat große Ähnlichkeit mit den LDL Partikeln. High Density Lipoproteine (HDL) werden zwar ebenfalls in den Leberzellen gebildet, ihre Hauptaufgabe ist aber Cholesterin von den Geweben zurück in die Leber zu transportieren. Genvarianten im **APOB** Gen können zu verschiedenen Störungen des Lipoproteinstoffwechsels führen, je nach dem wo die Veränderung des Proteins stattfindet und welche Lipoprotein-Fraktion dann nicht mehr an die vorgesehenen Zielgewebe andocken kann.

Krankheit

Über 80 pathogene Varianten sind im **APOB** Gen beschrieben, die eine familiäre Hypercholesterinämie auslösen können. Der Phänotyp ist vergleichbar mit dem Phänotyp, der durch Genvarianten im **LDLR** Gen hervorgerufen werden. Offenbar sind hier die Teile des ApoB-Proteins verändert, die an den LDL-Rezeptor binden. Das veränderte Protein verhindert, dass Low-Density-Lipoproteine effektiv an ihre Rezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Infolgedessen werden weniger Lipoproteine mit niedriger Dichte aus dem Blut entfernt, und die Cholesterinspiegel sind chronisch erhöht. Über 150 pathogene Genvarianten im **APOB** Gen sind bekannt, die entweder zu einer Hypobetalipoproteinämie (HBL) oder einer ApoB-Defizienz führen. Dieses extrem seltene Krankheitsbild hat nichts mit der familiären Hypercholesterinämie zu tun und zeichnet sich durch eine Hypolipoproteinämie aller Lipoproteinfraktionen aus, die darauf beruht, dass in den Darmzellen die Bildung der Chylomikronen nicht funktioniert und Fette daher kaum in den Blutkreislauf gelangen. Dieses Krankheitsbild kann auch durch pathogene Genvarianten in den Genen **MTTP**, **PCSK9** und **SARA2** hervorgerufen werden.

Indikation

Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie bei entsprechender Klinik und Nüchtern-LDL-Cholesterin >190 mg/dl (Erwachsene) bzw. >150 mg/dl (Kinder) nach Ausschluss von **LDLR** Gen Mutationen. Therapieindikation für Statine bzw. Lipidapherese. Grundlage für Ernährungs- und Lebensstilberatung.

Steckbrief

Das **APOB** Gen ist auf Chromosom 2 (2p24-23) lokalisiert. Es ist 42.216 Basenpaare lang und besteht aus 28 Introns und 29 Exons. Das Gen hat 4563 Aminosäuren. Die Größe der mRNA beträgt 14,121 Basenpaare. Es hat einen offenen Leserahmen von 13.692 Basen. Die Verteilung der Introns innerhalb des Gens ist insofern ungewöhnlich, da 24 der 29 Introns am 5'-Terminus auftreten. Mehr als die Hälfte des Proteins ist durch das 7.572-bp-Exon 26 kodiert, eines der größten Exons im menschlichen Genom.

Häufigkeit der verschiedenen Mutationen im **APOB** Gen

	Genes	APOB
Mutation Type	Missense/nonsense	271
	Splicing substitutions	29
	Regulatory substitutions	2
	Small deletions	81
	Small insertions/duplications	20
	Small indels	0
	Gross deletions	3
	Gross insertions/duplications	0
	Complex rearrangements	1
	Repeat variations	1
	TOTAL	408

HGMD Stand März 2021

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA.

Abrechnung

EBM 55 x 11513, 1 x 11512 (bei Hypobetalipoproteinämie)

3. Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 - *PCSK9* (MIM 607786)

Funktion

Das *PCSK9*-Gen kodiert das Protein Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9. Proteinkonvertasen sind Proteasen, die inaktive Vorstufen von Proteinen aktivieren, indem sie ein Prosegment abspalten und so die aktive Form des Proteins freigeben (Hormon, Rezeptor u.ä.). Es kann auch sich selbst aus einer Prä-Form durch einen autokatalytischen Prozess aktivieren, indem ein Prosegment abgespalten wird. PCSK9 wird in der Leber, der Niere und im Dünndarm exprimiert. Seine wichtigste Funktion ist die Prozessierung von Proteinen und deren Transport in bestimmte intrazelluläre Kompartimente. So bindet es an spezifische Rezeptoren und dirigiert diese zum Abbau in die Lysosomen. PCSK9 spielt eine wichtige Rolle in der Regulation der Cholesterinhomöostase. Es bindet an mehrere Mitglieder der LDL-Rezeptor Genfamilie: Low Density Lipoprotein Rezeptor (LDLR), Very Low Density Lipoprotein Rezeptor (VLDLR), Apolipoprotein E Rezeptor (LRP1/APOER) und Apolipoprotein E Rezeptor 2 (LRP8/APOER2) und beschleunigt dadurch deren intrazellulären Abbau. Durch einen nicht enzymatischen Mechanismus verhindert PCSK9 die über das Adapterprotein LDLRAP1 vermittelte Endozytose und das Recycling des LDL-Rezeptors zur Zelloberfläche und führt dabei den Rezeptor dem Abbau in den Lysosomen zu. So begrenzt PCSK9 die zelluläre Abbaukapazität für die LDL-Partikel.

Krankheit

Aktivierende Genvarianten im PCSK9 beschleunigen den Abbau des LDL-Rezeptor-Proteins und können auf diese Weise eine autosomal dominant vererbte familiäre Hypercholesterinämie verursachen, da nicht mehr genügend LDL-Rezeptormoleküle recycelt werden. Es ist die dritthäufigste genetische Ursache für diese Stoffwechselstörung. Inaktivierende Mutationen im *PCSK9* Gen hingegen führen zur Hypocholesterinämie und verringern das Risiko für koronare Herzkrankheiten. Da *PCSK9* auch andere Lipoprotein-Rezeptoren moduliert, können bestimmte Genvarianten auch zur (benignen) Hypobetalipoproteinämie führen.

Indikation

Verdacht auf Familiäre Hypercholesterinämie bei entsprechender Klinik und Nüchtern-LDL-Cholesterin >190 mg/dl (Erwachsene) bzw. >150 mg/dl (Kinder) nach Ausschluß von Mutationen im *LDLR* und *APOB* Gen. Therapieindikation für Statine oder zur Anwendung von monoklonalen Anti PCSK9-Antikörper Alirocumab und Bococizumab (sowie siRNA Inclisiran, in Erprobung). Basis für Ernährungs- und Lebensstil,empfehlungen.

Steckbrief

Gelegen auf Chromosom 1 (1p32.3) und umfasst 39.9 kb, bestehend aus 12 Exons, die ein Protein bestehend aus 692 Aminosäuren kodieren. Die Größe der mRNA-Sequenz ist 3636 bp lang.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik,

Abrechnung

EBM 9 x 11513

Häufigkeit der verschiedenen Mutationen im *PCSK9* Gen

	Genes	<i>PCSK9</i>
Mutation Type	Missense/nonsense	101
	Splicing substitutions	6
	Regulatory substitutions	2
	Small deletions	9
	Small insertions/duplications	2
	Small indels	0
	Gross deletions	0
	Gross insertions/duplications	1
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	2
	TOTAL	123

HGMD Stand März 2021

4. LDL-Rezeptor Adaptor-Protein 1 - *LDLRAP1* (MIM 605747)

Funktion

Das *LDLRAP1* Gen kodiert das Low Density Lipoprotein Rezeptor Adapter Protein 1, das im Zytosol lokalisiert ist und über eine Phosphotyrosin-Bindungsdomäne mit dem intrazellulären Teil des LDL-Rezeptorproteins interagiert. Diese Wechselwirkung ist für die Endozytose des LDLR-LDL Komplexes erforderlich. Im Inneren der Zelle wird dieser Komplex aufgelöst und der LDL-Rezeptor wieder in die Zellmembran transportiert, während das LDL-Partikel weiter metabolisiert werden.

Krankheit

Etwa 20 inaktivierende Genvarianten im *LDLRAP1* Gen sind derzeit beschrieben, die zur autosomal rezessiv vererbten Form der familiären Hypercholesterinämie führen.

Indikation

Verdacht auf Familiäre Hypercholesterinämie bei entsprechender Klinik und Nüchtern-LDL-Cholesterin >190 mg/dl (Erwachsene) bzw. >160 mg/dl (Kinder), insbesondere bei schweren autosomal rezessiven Verläufen. Therapieindikation Statine bzw. Lipidapherese.

Steckbrief

Das Gen liegt auf Chromosom 1 bei 1p36-p35 (1p36-p35) und umfasst 25 kb, umfassend 9 Exons.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA zum Nachweis größerer Deletionen.

Abrechnung

EBM 4 x 11513
1 x 11512

*Häufigkeit der verschiedenen Mutationen im **LDLRAP1** Gen*

	Genes	LDLRAP1
Mutation Type	Missense/nonsense	20
	Splicing substitutions	4
	Regulatory substitutions	0
	Small deletions	3
	Small insertions/duplications	4
	Small indels	1
	Gross deletions	3
	Gross insertions/duplications	2
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	37

HGMD Stand März 2021

