

Hypobetalipoproteinämie

Eine seltene Differenzialdiagnose bei Steatosis hepatis

KARL WINKLER UND BRIGITTE KÖNIG (FREIBURG)

Anamnese

Im Rahmen einer Ultraschalluntersuchung des Abdomens aufgrund eines Traumas fiel bei einer 42-jährigen Patientin eine Steatosis hepatis auf. In der anschließenden Blutentnahme war die GPT diskret erhöht, die Lipid-Parameter deutlich erniedrigt. Sonstige relevante internistische oder neurologische Erkrankungen lagen nicht vor. Auf Nachfrage berichtete die Patientin, dass sowohl beim Vater, einer Tante väterlicherseits und einer von zwei Schwestern der Patientin die Cholesterin-Werte ebenfalls sehr niedrig sind.

Labor

Gesamt-Cholesterin: 92 mg/dl (50–200)
 Triglyzeride: 26 mg/dl (<150)
 VLDL-Cholesterin: 9 mg/dl (0–30)
 LDL-Cholesterin: 35 mg/dl (<160)
 HDL-Cholesterin: 57 mg/dl (>40)
 Lipoprotein(a): 5 mg/dl (<50)
 Chylomikronen: neg (neg)
 GOT: 25 U/l (10–35)
 GPT: 43 U/l (10–35)
 GGT: 18 U/l (<40)
 Lipase: 36 U/l (13–60)

Diagnose

Bei der Patientin liegt das seltene Krankheitsbild einer familiären heterozygoten Hypobetalipoproteinämie (FHBL) vor. Definitionsgemäß liegen Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin (LDL-C) und Apolipoprotein B (ApoB) bei der FHBL unter der 5. Perzentile. Das entspricht ungefähr einem Gesamt-Cholesterin von <150 mg/dl, einem LDL-C von <70 mg/dl und einem ApoB <50 mg/dl [1]. Die Diagnose der FHBL ist wichtig, da es in seltenen Fällen zu einer Fibrose oder Zirrhose der Leber und zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kommen kann [2].

Differenzialdiagnose

Von der FHBL müssen sekundären Formen abgegrenzt werden. So können z. B. strenge vegetarische Ernährung, intestinale Fettmalabsorption wie bei der Sprue, Mangelernährung, schwere Lebererkrankungen, Hyperthyreoidismus u. a. zu sehr niedrigem Gesamt-Cholesterin und/oder ApoB führen [3].

Pathophysiologie

Verschiedene genetische Veränderungen liegen der FHBL zu Grunde. Die Häufigkeit der heterozygoten Erkrankung liegt bei 1:500 bis 1:1 000 [4], die der homozygoten Form bei 1:1 Million. Sie wird autosomal kodominant vererbt. Über 60 Mutationen sind allein im ApoB-Gen bekannt [3].

Bedeutung von ApoB 100 bei FHBL

ApoB 100 ist das Strukturprotein von VLDL und LDL und ist relevant für den Export von in VLDL gebundenen Triglyzeriden aus der Leber und die Bindung von LDL und VLDL an den LDL-Rezeptor. Durch den mutationsbedingten frühzeitigen Abbruch der ApoB-Produktion entstehen sogenannte trunkierte ApoB, die je nach Prozentanteil vom normalen ApoB 100 entsprechend benannt werden (z. B. ApoB 2, ApoB 75 etc.). Diese Veränderungen im ApoB führen zu einer verminderten VLDL-Produktion in der Leber und dadurch zu einer verminderten hepatischen Sekretion von Triglyzeriden, mit der Folge einer hepatischen Steatose [5, 6]. Durchschnittlich ist der Fettgehalt der Leber um das 3- bis 5-Fache erhöht [7]. Neben der Steatose sind selten auch eine Leberfibrose, Steatohepatitis, Zirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom bei Patienten mit FHBL beschrieben. Sind die trunkierten ApoB-Moleküle kleiner als

ApoB 48 (Strukturprotein der Chylomikronen), ist auch der Transport der intestinalen Lipoproteine gestört [4].

PCSK9 und FHBL

Weitere Ursachen für eine FHBL sind Mutationen im Gen von Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9). PCSK9 bindet intrazellulär an den LDL-Rezeptor und beschleunigt dessen Abbau. Ist die Funktion von PCSK9 vermindert, wird der LDL-Rezeptor intrazellulär nicht abgebaut und kann sofort nach Abgabe von LDL wieder an die Zelloberfläche und dort Lipoproteine binden. In der Folge sinken die LDL-Spiegel. Im Gegensatz zu den Mutationen im ApoB kommt es bei dieser Störung nicht zu einer Leberverfettung, da die intrahepatische VLDL-Produktion nicht gestört ist [3]. Außerdem haben diese Patienten ein verringertes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Diese Korrelation führte zur Entwicklung von PCSK9-Inhibitoren zur Therapie schwerer Hypercholesterinämien, die derzeit in klinischen Studien geprüft werden.

ANGPTL3 als Ursache für FHBL

Schließlich können auch Mutationen im Angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) Ursache für eine FHBL sein. ANGPTL3 hemmt die Lipoproteinlipase (LPL) und die endotheliale Lipase (EL). Ist ANGPTL3 funktionsgemindert, steigt die Aktivität von LPL und EL an und VLDL und HDL werden schneller abgebaut, sodass die Konzentrationen von LDL-C und HDL-C sinken. Bei FHBL und gleichzeitig niedrigem HDL-C ist eine ANGPTL3-Mutation wahrscheinlich [3].

Klinik der FHBL

Bis auf die gelegentlich auftretenden Lebererkrankungen bei Mutationen im

ApoB-Gen sind heterozygoten FHBL-Patienten im Wesentlichen klinisch asymptomatisch. Nur ganz selten kommt es, als Indiz für eine partielle Fettmalabsorption, zu weichem Stuhl.

Bassen-Kornzweig-Syndrom

Im Gegensatz dazu leiden homozygote und compound heterozygote FHBL-Patienten bereits im Neugeborenenalter an schweren Fettmalabsorptionen, ebenso wie Patienten mit einer Abetalipoproteinämie (ABL).

Bei der ABL (Bassen-Kornzweig-Syndrom) liegen verschiedene genetische Defekte im Mikrosomalen Triglyzerid Transfer Protein (MTP) vor [8, 9], sodass es zu einer Störung der ApoB- und damit der Lipoproteinbildung kommt. Bei dieser seltenen autosomal-rezessiven Erkrankung (1:1 Million) sind heterozygote Träger ebenfalls klinisch und laborchemisch unauffällig, homozygote jedoch schwer beeinträchtigt. Die Konzentrationen von Triglyzeriden und Gesamt-Cholesterin liegen unter 30 mg/dl. LDL und ApoB kann meist nicht nachgewiesen werden. Die typische Klinik sind eine schwere Steatorrhö, Gedeihstörungen, Anämie mit Akanthozyten, schwere neuromuskuläre und ophthalmologische Störungen verursacht durch die Malabsorption der fettlöslichen Vitamine und der durch die gestörte Lipidkomposition veränderten Membranzusammensetzung. Eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung ist deshalb entscheidend, um diese klinischen Auswirkungen zu verhindern. Das Duodenum erscheint bei diesen Patienten gelblich, durch die vielen Fettvakuolen in den Muskoszellen.

Anderson-Krankheit

Ähnliche klinische Symptome, jedoch meist geringer ausgeprägt, treten bei der Chylomicron retention disease (CRD, Anderson-Krankheit) auf [10]. Dieser seltenen autosomal-rezessiv vererbten Erkrankung liegt eine Störung im Stoffwechsel der Chylomikronen (CM) zugrunde, welche durch eine Sar1b-Genmutation ausgelöst wird. CM werden normalerweise aus Pre-Chylomikronen (P-CM) in den Enterozyten gebildet und transportieren Triglyzeride vom Darm zur Leber. Ist Sar1 funktionslos, ist der

Transport der P-CM vom Endoplasmatischen Retikulum der Enterozyten zum Golgi-Apparat gestört und die Konzentration von P-CM im Zytoplasma der Enterozyten steigt [10].

Therapie

Spezielle Therapiemaßnahmen für die heterozygote FHBL sind nicht erforderlich. Regelmäßige Kontrollen der Leberenzyme und gelegentliche Ultraschallkontrollen der Leber sind empfehlenswert, um Veränderungen wie Fibrose oder Karzinome zu detektieren.

Anders sieht es bei homozygoten oder compound Formen der FHBL, der ABL und CRD aus. Hier sind eine frühzeitige Diagnose (im Neugeborenenalter) und eine entsprechende Therapie unbedingt erforderlich, um schwere Entwicklungsschäden zu vermeiden. Eine adäquate Kalorienzufuhr, mit einem Fettanteil deutlich unter 30%, ist eine Basismaßnahme. Außerdem sollte auf ein ausreichendes Angebot an essenziellen Fettsäuren geachtet werden (1–2 Teelöffel Oliven- oder Sojabohnenöl). Die Gabe von mittellangkettigen Fettsäuren ist nur bei extrem unterernährten Kindern über einen kurzen Zeitraum empfohlen [10].

Je nach Erkrankung ist die Supplementation hoher Dosen Vitamin E (50–300 IU/kg/d) und A (100–400 IU/kg/d) sehr wichtig, um neurologische und ophthalmologische Komplikationen zu vermeiden. Obwohl nicht bei allen Patienten ein Vitamin-K-Mangel vorliegt, ist die präventive Gabe bei allen empfohlen (5–35 mg/Woche), ebenso die Gabe von Vitamin D (800–1200 IU/d). Es hat sich gezeigt, dass die hochdosierte orale Vitamingabe effektiv ist, deshalb besteht keine Indikation für eine parenterale Gabe [10, 11].

Fazit

- Bei der Erstdiagnose einer Steatosis hepatis sollten immer die Lipidwerte kontrolliert werden. Sie sind bei der FHBL typischerweise erniedrigt.
- Die heterozygote FHBL bedarf in aller Regel keiner speziellen Therapie. Regelmäßig muss eine Bildgebung der Leber erfolgen, vor allem bei Anstieg der Transaminasen, um eine Fibrose, Zirrhose oder ein hepatozelluläres Karzinom auszuschließen.

— Homozygote FHBL, compound FHBL, ABL und CRD müssen im Neugeborenenalter erkannt und möglichst schnell behandelt werden, vor allem um neurologische und ophthalmologische Komplikationen zu vermeiden. Neben der Reduktion von Nahrungsfetten ist die hochdosierte orale Gabe von fettlöslichen Vitaminen extrem wichtig.

Literatur unter cardiovasc.de



Prof. Dr. med. Karl Winkler
Inst. f. Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Lipidambulanz Uniklinik Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
karl.winkler@uniklinik-freiburg.de



Dr. med. Brigitte König
Inst. f. Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Lipidambulanz Uniklinik Freiburg, Hugstetter Straße 55, 79106 Freiburg
brigitte.koenig.zentrallabor@uniklinik-freiburg.de



Mehr auf springermedizin.de

Lipidsprechstunde

In diesem Dossier finden Sie weitere interessante Fälle aus Klinik und Praxis aus dem Bereich der Fettstoffwechselstörungen, z. B.:

- Frühzeitige Diagnose wichtig. Atherosklerose bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1
- Positive Familienanamnese. Junge Frau mit isolierter Lipoprotein(a)-Erhöhung

www.springermedizin.de/kardio-lipidsprechstunde

Literatur

1. Heiss G, Tamir I, Davis CE et al. Lipoprotein-cholesterol distributions in selected North American populations: the lipid research clinics program prevalence study. *Circulation*. 1980;61(2):302-315.
2. Cefalu AB, Pirruccello JP, Noto D et al. A novel APOB mutation identified by exome sequencing cosegregates with steatosis, liver cancer, and hypocholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33(8):2021-2025.
3. Welty FK. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):161-168.
4. Schwandt P, Parhofer KG. *Handbuch der Fettstoffwechselstörungen*. 3. Aufl. Stuttgart: Schattauer; 2007.
5. Schonfeld G. Familial hypobetalipoproteinemia: a review. *J Lipid Res*. 2003;44(5):878-883.
6. Tanoli T, Yue P, Yablonskiy D, Schonfeld G. Fatty liver in familial hypobetalipoproteinemia: roles of the APOB defects, intra-abdominal adipose tissue, and insulin sensitivity. *J Lipid Res*. 2004;45(5):941-947.
7. Schonfeld G, Lin X, Yue P. Familial hypobetalipoproteinemia: genetics and metabolism. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(12):1372-1378.
8. Wetterau JR, Aggerbeck LP, Bouma ME et al. Absence of microsomal triglyceride transfer protein in individuals with abetalipoproteinemia. *Science*. 1992;258(5084):999-1001.
9. Pons V, Rolland C, Nauze M et al. A severe form of abetalipoproteinemia caused by new splicing mutations of microsomal triglyceride transfer protein (MTTP). *Hum Mutat*. 2011;32(7):751-759.
10. Peretti N, Sassolas A, Roy CC et al. Guidelines for the diagnosis and management of chylomicron retention disease based on a review of the literature and the experience of two centers. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:24.
11. Lee J, Hegele RA. Abetalipoproteinemia and homozygous hypobetalipoproteinemia: a framework for diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(3):333-339.