



In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.
Vorsitzender: Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner, Jena

Hautveränderungen an Beinen und Füßen

Auf Umwegen in die Lipidambulanz

K. Stach-Jablonski, M.-L. Schaarschmidt, R. Adam, Universitätsmedizin Mannheim

Ende des Jahres 2020 kam eine E-Mail von einer Dermatologin mit wie in der **Abb. 1.** dargestellten Hautveränderungen von 4-jährigen eineiigen Zwillingen mit der Aussage, dass es sich doch um tuberöse Xanthome handle und der Frage „Welche Blutwerte sollten bestimmt werden?“ Die Bilder hatte die Kollegin von einer niedergelassenen Dermatologin erhalten, der die Patientinnen zur Biopsie dieser Hautveränderungen zugewiesen worden waren.

Bevor es allerdings überhaupt zu dem Termin kam, wurden die Kinder seit dem Beginn der Hautveränderungen im Brust- und Bauchbereich im Alter von zwei Jahren mit Warzenmittel behandelt. Einige Monate später entwickelten die Kinder die Hautveränderungen an den Fersen, mit der Zeit tauchten ähnliche Hautveränderungen am Vorderfuß und dann an den Knien auf.

Die besorgte Mutter informierte sich im Internet und ahnte bereits, dass es sich um eine genetisch bedingte Erkrankung handeln muss. Sie stellte sich bei einer niedergelassenen Dermatologin vor und erhielt sofort die Empfehlung, sich in einem Universitätsklinikum vorzustellen. Das erfolgte dann auch auf der Stelle mit der Empfehlung zur Biopsie.

Die Gewebeprobe wurde dann im Verlauf durch die niedergelassene Dermatologin entnommen und nach Kontaktaufnahme mit dem Universitätsklinikum kam die anfangs erwähnte Mail. Die Antwort aus der Lipidambulanz lautete: Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie (FH) mit der Empfehlung Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin (HDL-C), LDL-Cholesterin (LDL-C) und Triglyzeride zu bestimmen, und wenn möglich eine Lipidelektrophorese durchzuführen.

Gemessen wurde ein LDL-C zwischen 600 und 700 mg/dl. Der Familie wurde zu einer sofortigen humangenetischen Abklärung geraten. Daraufhin stellte sich die gesamte Familie in der Lipidambulanz zur weiteren Diagnostik und Therapie der in diesem Fall vorliegenden compound heterozygoten familiären Hypercholesterinämie mit dem Phänotyp einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie vor.

Diese sehr seltene Fettstoffwechselstörung in homozygoter Form hat eine Prävalenz von 1:1.000.000 und kommt in heterozygoter Form durchaus häufiger mit einer Prävalenz von 1:500 für die deutsche Bevölkerung vor, in Dänemark und Norwegen sogar mit 1:200 [1, 2]. Eine abnormale Cholesterinspeicherung führt zu äußerlich sichtbaren tendinösen und kutanen Xanthomen. Das dreifach erhöhte Risiko für eine koronare Herzerkrankung bei FH-Patienten mit Xanthomen im Vergleich zu jenen ohne Xanthome [3] indiziert die weitere laborchemische Abklärung der Cholesterinwerte und bei einem LDL-C > 190 mg/dl, positiver Familienanamnese sowie Xanthomen/Arcus corneae vor dem 45. Lebensjahr die lipidsenkende Therapie.

Die Familienanamnese in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen der beiden betroffenen Eltern (heterozygote FH) zeigt, dass der Großvater (väterlicherseits) der Mutter der 4-jährigen Kinder mit 63 Jahren einen Herzinfarkt erlitt und der Vater bekannt hohe LDL-C-Werte hat. Der Vater der 4-jährigen Kinder berichtete, dass sein Vater mit 53 Jahren einen Herzinfarkt erlitt und der Großvater (väterlicherseits) aufgrund eines Schlaganfalles mit 60 Jahren verstorben ist.



Abb. 1: Knie (a) und Sehne (b) mit klassischen tuberösen und Sehnenxanthomen.

Die Dopplersonografie der gesamten Familie (4-jährige Zwillinge und Eltern) zeigte unauffällige Karotiden beidseits/Aorta abdominalis/Femoralisgefäße mit altersentsprechender Intima-Media-Dicke ohne Nachweis von Plaque-Bildung, die Echokardiografie mit guter globaler Pumpfunktion sowie unauffälligen Klappenapparat ohne geringste Sklerose.

Die gesamte Familie wurde in Bezug auf optimale Ernährung aufgeklärt und beraten und achtet auf regelmäßige sportliche Aktivität. Beide Eltern wurden, um das Ziel-LDL-C < 70 mg/dl zu erreichen, mit einer Kombination aus Rosuvastatin und Ezetimib therapiert. Bei den Zwillingen wurde aufgrund der beiden vorliegenden Varianten im LDL-Rezeptor-Gen nur eine geringe Restaktivität des LDL-Rezeptors und damit verbunden ein schlechtes Ansprechen auf PCSK9-Hemmer und Statine vermutet, sodass im ersten Schritt, verbunden mit weniger Nebenwirkungen und vor allem um größtmögliche LDL-C-Senkung zu erreichen, die Therapie mit einem PCSK9-Hemmer begonnen wurde.

Die LDL-Apherese wurde parallel angedacht und diskutiert, vor allem damit die Familie sich damit gedanklich auseinandersetzen kann. Bei erfreulicherweise gutem Ansprechen auf die Therapie mit PCSK-9-Hemmern ohne Nebenwirkungen wurde die Therapie um Rosuvastatin 5 g und Ezetimib 10 mg ergänzt. Aktuell liegt das LDL-C bei 350–380 mg/dl.

Der nächste Schritt ist die Therapie mit Evinacumab (ANGPTL3-Inhibitor), um eine weitere 49%ige Senkung des LDL-C erreichen zu können. In der ELIPSE-HoFH-Studie war der LDL-C-Spiegel in der Evinacumab-Gruppe bei Patienten mit Null-Null-Varianten (–43,4 vs. +16,2 %) und bei Patienten mit Nicht-Null-Varianten (–49,1 vs. –3,8 %) niedriger als in der Placebo-Gruppe [4].

Literatur

1. Benn M et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3956–64
2. Heiberg A, Berg K. The inheritance of hyperlipoproteinaemia with xanthomatosis. A study of 132 kindreds. *Clin Genet.* 1976;9:203–33

3. Oosterveer DM et al. Differences in characteristics and risk of cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia patients with and without tendon xanthomas: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2009;207:311–7
4. Raal FJ et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;383:711–20



Dr. med. Ksenija Stach-Jablonski

Universitätsklinikum
Mannheim GmbH
V. Medizinische Klinik
Leiterin Ambulanz f. kardiovaskuläre Prävention
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
ksenija.stach@umm.de

PD Dr. med. Marthe-Lisa Schaarschmidt

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Universitätsmedizin Mannheim

PD Dr. med. Rüdiger Adam

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, Universitätsmedizin Mannheim