

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

## Junger Patient mit extrem niedrigem HDL

# Was steckt hinter der Hornhauttrübung?

Karl Otfried Schwab, Martin Jansen, Jürgen Doerfer, Michael M. Hoffmann, Karl Winkler

### Anamnese

Der 16-jährige Patient, dessen Geburt und bisherige Entwicklung unauffällig waren, treibt regelmäßig Sport, die schulischen Leistungen sind gut. Seine Eltern haben keine gesundheitlichen Probleme. Die Vorstellung erfolgte zur Abklärung ringförmiger Korneatrübungen beider Augen (**Abb. 1**). Bei der körperlichen Untersuchung waren keine weiteren pathologischen Befunde nachweisbar. Hinweise für eine vorzeitige Atherosklerose fanden sich nicht. Intima-Media-Messungen der A. carotis ergaben einen besseren Befund im Vergleich mit Gleichaltrigen. Der BMI beträgt 24,8 kg/m<sup>2</sup>, Xanthome oder Xantelasmen fanden sich nicht.

### Lipidanalytik

Besonders auffällig sind erhebliche Verminderungen der Plasmawerte von high-density Lipoprotein(HDL)- und low-density Lipoprotein(LDL)-Cholesterin, der Cholesterinester (CE) sowie

von Apolipoprotein A I (ApoAI) und A II (ApoAII). Darüber hinaus ist die Zusammensetzung der Lipoproteine deutlich verändert infolge verminderter CE, Erhöhung des freien Cholesterins (FC) und der Phospholipide (PL; **Abb. 2**).

Lipide und Lipoproteine im Blut des Patienten, Normalbereich in Klammern:

- Gesamtcholesterin, 80 mg/dl (50–200)
- Gesamttriglyzeride, 171 mg/dl (<150)
- Gesamtcholesterinester, 28 mg/dl (80–160)
- HDL-Cholesterin, 2 mg/dl (>40)
- LDL-Cholesterin, 7 mg/dl (<160)
- Gesamt-ApoAI, 34 mg/dl (90–200)
- Gesamt-ApoAII, <4,5 mg/dl (40–70)
- Lipoprotein X, 11 mg/dl (<10)

Die Untersuchung der Fähigkeit zur Cholesterinveresterung im Serum als Maß der Enzymaktivität der Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT) ergab bei dem Patienten nahezu keine periphere Veresterung von FC im Gegensatz zu seinen heterozygoten Eltern (**Tab. 1**).

### Harn- und Genanalyse

Bis auf eine Proteinurie war der Urinbefund unauffällig. Das Gesamteiweiß im 24-h-Harn betrug 250 mg/Tag bei einem Normalwert von <120 mg/Tag.

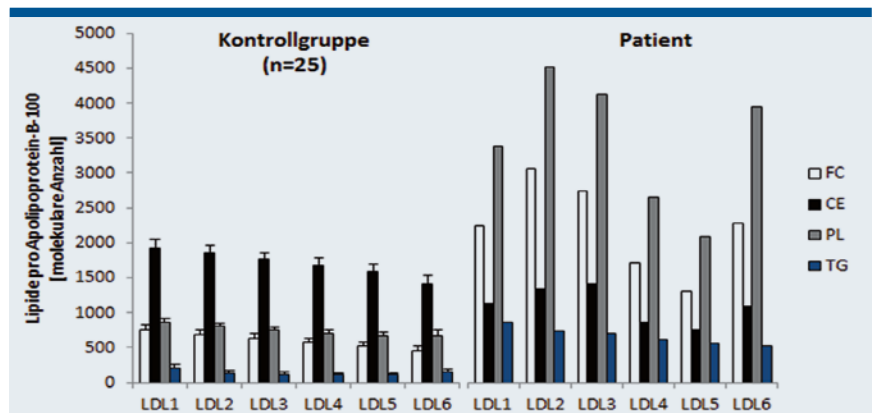
Die molekulargenetische Analyse des *LCAT-Gens* ist noch nicht abgeschlossen. Bisher wurde eine ursächliche Mutation (c.475C>T; p.Arg159Trp) nachgewiesen, die von der Mutter übertragen wurde.

### Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase

Das *LCAT-Gen* befindet sich auf dem Chromosom 16q22.1 und ist für die Struktur und Funktion des Enzyms LCAT zuständig, das vor allem in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben wird. Im Plasma liegt LCAT in einer Konzentration von ca. 5 µg/ml vor und ist hauptsächlich reversibel an HDL und deutlich geringer an LDL und andere Apolipoprotein-B-haltige Lipoproteine gebunden. Hauptfunktionen von



**Abb. 1:** Hornhauttrübung bei einem 16-Jährigen mit familiärem Mangel an Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase. Die Trübung der Kornea ist besonders deutlich im Bereich des Kornearandes (Limbus corneae) in Form eines zirkulären Bandes nachweisbar, das an einen Arcus lipoides erinnert.



**Abb. 2:** Zusammensetzung der low-density Lipoproteinpartikel (LDL1–6) mittels Dichtegradienten-Zentrifugation bei einem 16-Jährigen mit familiärem Mangel an Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase im Vergleich zu 25 Normalpersonen. Abkürzungen s. Text.

LCAT sind die Bildung von CE aus FC und der Fettsäure des Lecithins, die Förderung von Entwicklung und Reifung der HDL-Partikel und dadurch die Ermöglichung des Rücktransports von überschüssigem Cholesterin aus Zellen der Gefäßwand (Makrophagen) zum Abbau in der Leber.

### LCAT-Mangel

LCAT-Mangel ist eine seltene Störung des Lipid- und Lipoproteinstoffwechsels mit autosomal-rezessivem Erbgang. Als Ursache wurden unterschiedliche Mutationen im *LCAT-Gen* nachgewiesen mit Defekten im Enzym, seiner Synthese oder Sekretion. Die gestörte Enzymaktivität führt zur Bildung abnormer HDL- und LDL-Partikel oder dem Lipoprotein X. Solche abnormen Lipoproteine werden bei Patienten mit LCAT-Mangel in verschiedenen Zellen und Organen (Niere, Hornhaut, Erythrozyten) gefunden und manifestieren sich klinisch als Niereninsuffizienz, Korneatrübung und Anämie [1]. LCAT-Mangel infolge angeborener Mutationen im *LCAT-Gen* kommt als familiäre Form und als Fischaugenkrankheit vor.

### Familiärer LCAT-Mangel

Der familiäre LCAT-Mangel (OMIM Nr. 245900) ist durch einen kompletten Verlust der Enzymaktivität charakterisiert. Das führt zu einem reduzierten CE-Anteil am Gesamtcholesterin von normalerweise >70 auf <25 %, HDL-Cholesterin ist deutlich vermindert (<10 mg/dl), LDL-Cholesterin ist ebenfalls erniedrigt und die Triglyzeride sind leicht bis mäßig erhöht. Im Plasma sind abnorme Lipoproteine wie Lipoprotein X nachweisbar, die auch in der Niere gefunden werden und zu einer Proteinurie und fortschreitenden Niereninsuffizienz führen. Eher selten kann sich eine KHK entwickeln. In der Kornea können sich unverestertes Cholesterin und Phospholipide von der Peripherie her schon ab dem Kindesalter einlagern und so die Hornhaut zunehmend eintrüben [2].

### Fischaugenkrankheit

Bei der Fischaugenkrankheit (OMIM Nr. 136120) handelt es sich ebenfalls um einen genetisch bedingten LCAT-Mangel, jedoch mit einer partiellen Vermin-

**Tab. 1: Bestimmung der Veresterung von freiem Cholesterin im Serum als Nachweis der Enzymaktivität der LCAT beim Patienten**

	Patient	Mutter	Vater
freies Cholesterin im Serum (mg/dl)	68,4	39,9	48,8
freies Cholesterin im Serum (mg/dl) nach 20 Stunden bei 37 °C	69,7	25,7	29,6
Veränderung (%)	2	-36	-39

derung der LCAT-Aktivität. Im Gegensatz zum familiären LCAT-Mangel ist nur die Cholesterinveresterung in HDL und in Lipoproteinen mit ApoAI ( $\alpha$ -LCAT-Aktivität) gestört, nicht aber die Veresterung in Lipoproteinen mit Apolipoprotein B ( $\beta$ -LCAT-Aktivität). Die Korneatrübungen sind noch stärker ausgeprägt als beim familiären LCAT-Mangel, aber Nephropathie und hämolytische Anämie sind in der Regel nicht nachweisbar. Eine KHK ist etwas häufiger als bei familiärem LCAT-Mangel [3, 4].

### Differenzialdiagnose

Differenzialdiagnostisch sind die Tangier-Krankheit (HDL-Defizienz, orangefarbene Tonsillen), ApoAI-Defizienz (Korneatrübung, plantare Xanthome/Xantelasmen) und die Schnyder-Hornhautdystrophie (Hornhauttrübung, Dyslipidämie) zu berücksichtigen [5].

### Behandlung des LCAT-Mangels

Patienten und ihre Familien sollten eine genetische Beratung erhalten. Nephropathie und Anämie erfordern eine symptomatische Behandlung mit Langzeitbetreuung. Bei fortschreitender Hornhauttrübung kann eine Hornhauttransplantation erwogen werden.

Zur kausalen Behandlung des LCAT-Mangels sind Gen- und Enzymersatztherapien in Entwicklung, wurden aber noch nicht ausreichend in klinischen Studien untersucht. Die pharmazeutische Firma AstraZeneca hat die Lizenz zur Herstellung eines rekombinanten menschlichen LCAT-Enzyms (ACP-501) gekauft, die das Unternehmen AlphaCore Pharma hergestellt und publiziert hat [6]. Leider plant Astra-Zeneca bislang keine Zulassungsstudie für die Enzymersatztherapie, auch im Rahmen einer Off-label-Anwendung wollte die

Firma die Enzymersatztherapie unserem Patienten nicht zur Verfügung stellen.

### Fazit

Um einen genetisch bedingten Mangel des Enzyms LCAT möglichst früh diagnostizieren zu können, sollte beim Auftreten einer Korneatrübung zunächst die Durchführung eines Lipidprofils (Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeride) erfolgen und anschließend die Cholesterinveresterung im Serum untersucht werden. Zur Diagnosesicherung ist der Nachweis von Mutationen im *LCAT-Gen* erforderlich. Eine Enzymersatztherapie könnte die Niereninsuffizienz und die Augenveränderungen aufhalten, wenn sie von der Pharmaindustrie nicht zurückgehalten würde.

### Literatur

[www.springermedizin.de/cardiovasc](http://www.springermedizin.de/cardiovasc)



**Prof. Dr. med. Karl Otfried Schwab**  
Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg  
Mathildenstr. 1  
79106 Freiburg  
karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de

### Dr. Jürgen Doerfer

Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Albert-Ludwigs Universität Freiburg, Mathildenstr. 1, 79106 Freiburg

### Dr. Martin Jansen, PD Dr. Michael Marcus Hoffmann, Prof. Dr. Karl Winkler

Medizinische Klinik, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Albert-Ludwigs Universität Freiburg, Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg

### Literatur

1. Saeedi R, Li M, Frohlich J. A review on lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Clin Biochem.* 2015;48:472-5
2. Kuroda M, Holleboom AG, Stroes ESG et al. Lipoprotein subfractions highly associated with renal damage in familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34:1756-62
3. Kunnen S, Van Eck M. Lecithin:cholesterol acyltransferase: old friend or foe in atherosclerosis. *J Lipid Res.* 2012;53:1783-99
4. Ossoli A, Simonelli S, Vitali C et al. Role of LCAT in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2016;23:119-27
5. Roshan B, Ganda OP, DeSilva R et al. Homozygous lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) deficiency due to a new loss of function mutation and review of the literature. *J Clin Lipidol.* 2011;5:493-9
6. Shamburek RD, Bakker-Arkema R, Auerbach BJ et al. Familial lecithin:cholesterol acyltransferase deficiency: First-in-human treatment with enzyme replacement. *J Clin Lipidol.* 2016;10:356-67