

## Goldstein und Brown revisited

# 31-jährige Patientin mit schwerer KHK und Hypercholesterinämie

MICHAEL RITTER, OSNABRÜCK

■ Eine Patientin mit schwerer KHK und Fettstoffwechselstörung wird erstmals im Alter von 43 Jahren gemeinsam mit ihren Kindern vorgestellt. Die detaillierte Abklärung der Fettstoffwechselstörung ergibt eine ungewöhnliche Kombination zweier nebeneinander bestehender molekulargenetisch definierter Erkrankungen.

### Anamnese

Mit 31 Jahren wird die Patientin aufgrund von Herzrhythmusstörungen auffällig. Weitere kardiologische Diagnostik ergibt eine schwere KHK, die eine Bypass-OP erforderlich macht. Auf der Suche nach Risikofaktoren wird als einziger gravierender Befund eine schwere Hypercholesterinämie festgestellt. Die exakten Werte liegen nicht mehr vor, das Gesamtcholesterin liegt in der Erinnerung der Patientin bei ca. 350 mg/dl, das LDL-Cholesterin (LDL-C) bei ca. 300 mg/dl. Die Anionen-austauscher-Therapie wurde wegen abdomineller Beschwerden nicht vertragen, die Therapie mit einem CSE-Hemmer war bis zu einer Dosis von 40 mg Atorvastatin möglich. Höhere Dosen wurden wegen Muskelschmerzen nicht akzeptiert. Nachdem der damalige Zielwert von 100 mg/dl durch medikamentöse Therapie nicht erreicht werden konnte, wurde 1995 eine LDL-Apherese begonnen. Trotzdem traten immer wieder koronare Beschwerden auf.

Mir wurde die Patientin erstmals 2001 im Alter von 43 Jahren vorgestellt (Lipidstatus unter Therapie in Tab. 1). Unter zwei-wöchentlicher LDL-Apherese, mit zunehmender Unverträglichkeit von CSE-Hemmern, trat immer wieder eine koronare Symptomatik auf. Eine Therapie mit Ezetimib wurde zusätzlich eingeleitet, die Apheresefrequenz auf wöchentlich erhöht und unter einer akzeptablen Absenkung des LDL-C <100 mg/dl verschwand die koronare Symptomatik. Auch ihre 3 Kinder sind von einer Hypercholesterinämie betroffen (Tab. 1). Die molekulare Dia-

Tabelle 1

### Lipidwerte (mg/dl) der Familie, bei den Kindern ohne Therapie

	Cholesterin	Triglyzeride	LDL-C	HDL-C
Patientin, 2001	295	98	225	50
Tochter, *1982	288	154	209	48
Sohn, *1983	279	67	215	51
Tochter, *1986	343	125	275	43

gnostik zeigte bei Mutter und Töchtern einen Defekt des Apolipoprotein B100 (Mutation im Codon 3500) in heterozygoter Ausprägung. Da dieser Befund die ungewöhnlich ausgeprägte frühzeitige Betroffenheit der Mutter und die hohe LDL-C-Konzentration beim Sohn nicht erklärte, wurde nach einer weiteren Mutation im LDL-Rezeptor gesucht. Bei der Mutter fand sich die Punktmutation GAC→AAC (Asp461Asn) im Exon 10 des LDL-Rezeptor-Gens in heterozygoter Ausprägung, in der Literatur als auslösende Mutation für familiäre Hypercholesterinämie bekannt. Daraufhin wurden alle Kinder auf diese Mutation untersucht, sie war bei allen nachweisbar und wurde auch später in einer unabhängig entnommenen Blutprobe bestätigt. Für die Zukunft wird es darauf ankommen, dass alle Kinder mit einem Zielwert für das LDL-C von unter 130 mg/dl behandelt werden.

### Beurteilung

1985 erhielten J.L. Goldstein und M.S. Brown den Nobelpreis für Medizin für ihre Arbeiten zum LDL-Rezeptor und zur Regulation des Cholesterinstoffwechsels. Sie konnten den Zusammenhang zwischen vererbter Angina pectoris, dem Auftreten von Verkalkungen in der Aorta sowie von Sehnenxanthomen aufklären. Heute sind drei genetisch definierte Hypercholesterinämien bekannt, die direkt oder indirekt den LDL-Rezeptor betreffen. Dies ist zum einen der klassische LDL-

Rezeptordefekt, der mit einer Funktionsstörung einhergeht. Insgesamt sind mittlerweile über 1100 Mutationen bekannt. Zweitens kann auch der Ligand des LDL-Rezeptors, das Apolipoprotein B100 der LDL-Partikel, von einem Defekt betroffen sein. Dritte, neueste Variante, mit wahrscheinlich großer Bedeutung für zukünftige medikamentöse Therapien, ist ein Defekt in einem Protein namens PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). PCSK9 ist für die Degradation von LDL-Rezeptoren in Lysosomen wichtig. Wenn genetisch bedingt die Aktivität des Enzyms erhöht ist, werden weniger LDL-Rezeptoren an die Zelloberfläche rezirkuliert. Das resultierende klinische Bild ist nicht von einem klassischen LDL-Rezeptordefekt zu unterscheiden.

### Fazit für die Praxis

Bei pathophysiologisch nicht vollständig befriedigender Erklärung für klinische Manifestationen kann molekulargenetische Diagnostik einen zweiten Defekt aufdecken, der klinisch bedeutsam ist und die vorhandenen Befunde erklären kann.



**Korrespondenzadresse**  
Prof. Dr. Michael Ritter  
Diabetologe (DDG) und  
Lipidologe (DGFF)  
Endokrinologikum  
Osnabrück, Parkstr. 42  
49080 Osnabrück  
E-Mail: michael.ritter@  
endokrinologikum.com