

# Apo-E2/2-Homozygotie mit extrem niedrigen Lipidwerten

WINFRIED MÄRZ, HEIDELBERG

In Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.

**Vorsitzender:** Prof. Dr. med. Achim Weizel, Mannheim

## Anamnese

Ein 29-jähriger Patient wurde in die Lipidsprechstunde überwiesen, da sein Lipidstatus eine extrem niedrige Gesamt- und LDL-Cholesterinkonzentration im Blut auswies. Auffällig war außerdem, dass er trotz hyperkalorischer Ernährung in den letzten Wochen nicht an Gewicht zugenommen hat. Beruflich ist er als Fitnesstrainer tätig und treibt regelmäßig Sport. In der letzten Zeit nahm er bewusst eine ausgesprochen fettreiche und ballaststoffarme, hyperkalorische Kost zu sich. Er fühlte sich dabei subjektiv beschwerdefrei, die klinische Untersuchung zeigte keine Auffälligkeiten.

## Befunde

- Body-Mass-Index (BMI): 22,2 kg/m<sup>2</sup> (187 cm, 77,5 kg)
- Körperfettgehalt (OMRON): 9,9% (7,7 kg) Fett
- Blutdruck: 140/80 mmHg
- Keine kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen oder Diabetes
- Familienanamnese unauffällig.

## Laborwerte

Die Parameter des Routinelabors waren unauffällig.

## Lipidstatus

Parameter	Messwert	Normbereich
Gesamtcholesterin	119 mg/dl (3,07 mmol/l)	< 200 mg/dl (5,16 mmol/l)
Triglyzeride	92 mg/dl (1,04 mmol/l)	< 150 mg/dl (1,69 mmol/l)
LDL-Cholesterin	36 mg/dl (0,93 mmol/l)	< 160 mg/dl (4,13 mmol/l)
HDL-Cholesterin	64 mg/dl (1,65 mmol/l)	> 40 mg/dl (1,03 mmol/l)
Lp(a)	8 mg/dl (< 30 mg/dl)	
Apo-A1	176 mg/dl	95-200 mg/dl
Apo-B	30 mg/dl	50-150 mg/dl

Besonders auffällig waren das erniedrigte LDL-Cholesterin sowie das verminderte Apolipoprotein B (Apo-B). Eine deshalb durchgeführte Lipoproteinelektrophorese zeigte eine verminderte  $\beta$ -Bande (LDL) mit deutlicher Abtrennung von der Prä- $\beta$ -Bande (VLDL) (Abb. 1 und 2).

Das Apo-E lag mit 11,5 mg/dl im oberen Referenzbereich. Daher führten wir als weiterführende Untersuchung eine Apo-E-Phänotypisierung mittels isoelektrischer Fokussierung durch.

## Bedeutung der Apo-E-Isoformen

Man kennt drei häufige Allele am Apo-E-Locus, die mit  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  und  $\epsilon 4$  bezeichnet werden. Somit lassen sich drei homozygote ( $E2/2$ ,  $E3/3$ ,  $E4/4$ ) und drei hetero-

zygote ( $E2/3$ ,  $E4/2$ ,  $E3/4$ ) Phänotypen unterscheiden. Etwa 70% der mitteleuropäischen Bevölkerung weisen den Apo- $E3/3$ -Phänotyp auf. Die Isoformen  $E2$  und  $E4$  entstehen aus dem Wildtyp  $E3$  durch je einen Aminosäureaustausch in Position 112 (Apo- $E4$ ) bzw. 158 (Apo- $E2$ ). Apo- $E3$  enthält an Position 112 Cystein und an Position 158 Arginin. Apo  $E2$  enthält an beiden Positionen Cystein, Apo  $E4$  enthält an beiden Positionen Arginin.

Der Apo-E-Polymorphismus beeinflusst sowohl den exogenen als auch den endogenen Cholesterintransport. Apo- $E2$  bindet schlecht an LDL-Rezeptoren (LDL-R) und an Chylomikronen-(CM-)Remnant-Rezeptoren. In vivo werden daher CM-

Abbildung 1

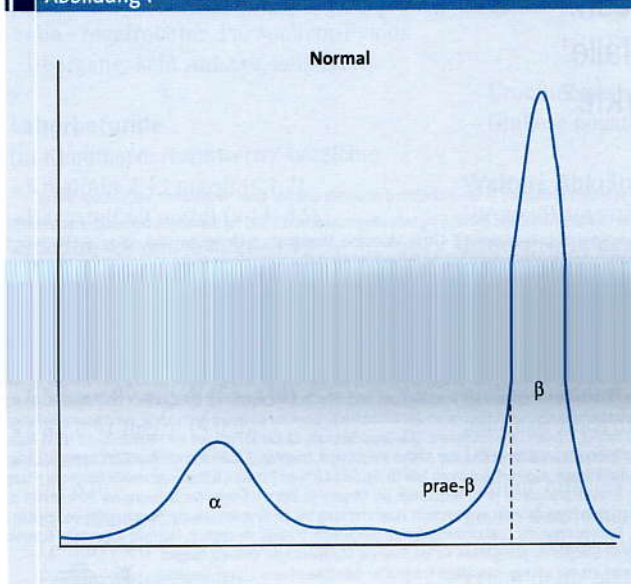
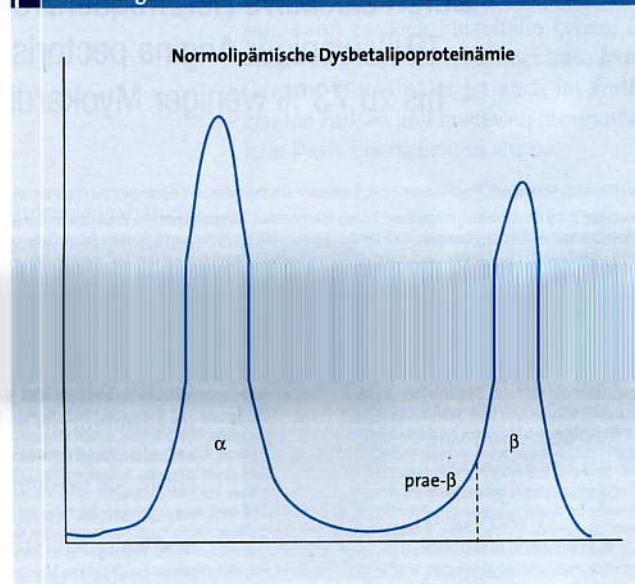


Abbildung 2



und VLDL-Remnants, die nur Apo-E2 enthalten, verzögert abgebaut. Die Konzentration der Remnants im Blut steigt daher an. Die LDL-Konzentration ist bei E2/2-Homozygoten dagegen eher niedrig. Zum einen werden weniger Remnants in LDL umgewandelt, zum anderen führt der verminderte Einstrom von Cholesterin in die Leberzelle zur Vermehrung von LDL-R und damit zum weiteren Absinken der LDL-Konzentration. Aus diesem Grund wird dem Apo-E2-Allel im Allgemeinen auch ein kardioprotektiver Effekt zugeschrieben.

### Bedeutung für unseren Patienten

Bei dem 29-Jährigen bestimmten wir einen Apo-E-Phänotyp 2/2. Dieser Phänotyp findet sich bei ca. 1% der kaukasischen Bevölkerung. Die gefundene E2/2-Homozygotie spricht für eine „normolipämische Dysbetalipoproteinämie“ (Abb. 2). Weitere Faktoren, die eine Hyperlipidämie verursachen können, beispielsweise Diabetes mellitus, Schilddrüsenunterfunktion, Leber- und Nierenfunktionsstörungen oder Adipositas lagen, nicht vor.

Bei ungesunder Lebensweise bzw. bei Auftreten der oben angeführten Risikofaktoren und Begleiterkrankungen kann sich jedoch auf der Grundlage einer Apo-E2/2-Homozygotie eine Typ-III-Hyperlipoproteinämie (Typ-III-HLP) nach Fredrickson (Abb. 3) entwickeln, die auch „familiäre“ bzw. „hyperlipämische Dysbetalipoproteinämie“ genannt wird. Diese Fettstoffwechselstörung ist durch eine Akkumulation von cholesterinreichen VLDL charakterisiert, die in der elektrophoretischen Auftrennung aufgrund ihrer veränderten Mobilität als breite  $\beta$ -Bande

imponieren (sog.  $\beta$ -VLDL). Die Typ-III-HLP kann dann als Risikofaktor für eine vorzeitige Atherosklerose angesehen werden und ist klinisch oft mit gelblichen Handlinienxanthomen, aber auch mit Xanthomen an den Strecksehnen der oberen und unteren Extremitäten assoziiert.

Die Pathogenese der Typ-III-HLP ist ein gutes Beispiel für eine Wechselwirkung zwischen Genen und Umwelt: Zwar vermindert der Phänotyp 2/2 normalerweise das Risiko für Atherosklerose, allerdings kann sich bei Hinzukommen anderer metabolischer Faktoren wie Diabetes mellitus oder Hypothyreose die äußerst atherogene Typ-III-HLP entwickeln.

### Abschließende Beurteilung

Bei dem Patienten liegt eine hypo- bis normolipämische Dysbetalipoproteinämie vor. Nach Aufklärung über diese Fettstoffwechselkonstellation, insbesondere über die mögliche spätere Gefahr

der Entstehung einer Typ-III-HLP, rieten wir unserem Patienten, auf seine fettreiche Kost künftig zu verzichten. Eine Wiedervorstellung im Fall einer Änderung seines Lebensstils, insbesondere bei Gewichtszunahme oder veränderten Bewegungsgewohnheiten, wurde empfohlen.



### Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. med.  
Winfried März,  
Vorstandsmitglied  
DGFF (Lipid-Liga) e. V.,  
Synlab Medizinisches  
Versorgungszentrum  
Heidelberg und Klinisches Institut für Me-

medizinische und Chemische Labordiagnostik,  
Medizinische Universität Graz  
[www.lipid-liga.de](http://www.lipid-liga.de)

Abbildung 3

