

Seltene Fettstoffwechselstörung

Dysbetalipoproteinämie häufig spät erkannt

ACHIM WEIZEL, MANNHEIM

Die ausgeprägte familiäre Dysbetalipoproteinämie stellt einen erheblichen Risikofaktor für einen Apoplex, Herzinfarkt und periphere arterielle Verschlusskrankheit dar. Dem Erbgang liegt eine Homozygotie der ApoE2-Isoform zugrunde. Diese Form der Dyslipidämie manifestiert sich meist erst nach dem 30. Lebensjahr. Da die Triglyzerid- und die Cholesterinkonzentration nahezu gleichermaßen erhöht sind, ergeben sich häufig diagnostische und damit therapeutische Probleme. Häufig wird diese Lipidkonstellation als gemischte Hyperlipidämie (Typ IIb) fehl diagnostiziert und damit unter Umständen falsch therapiert.

Definition

Der Begriff Dysbetalipoproteinämie – auch bezeichnet als familiäre Hyperlipoproteinämie Typ III – ist eine sehr seltene Fettstoffwechselstörung. Sie wird mit einer Häufigkeit von 1:10 000 beschrieben. Charakteristisch ist der Nachweis einer breiten beta (β)-Lipoproteinbande sowie die Auflösung der Grenze zwischen prä-beta (VLDL)- und beta (LDL)-Fraktion. Hauptmerkmal ist die Anhäufung von Abbauprodukten der VLDL (intermediate density lipoproteins, IDL) und postprandial auch der Chylomikronen (Remnants), weshalb die Erkrankung auch „Remnant Disease“ genannt wird. Diese Partikel akkumulieren im Plasma, weil die ApoE2-Isoform auf der Oberfläche der Remnants nicht in der Lage ist, den Kontakt zwischen den Remnants und den hepatischen Rezeptoren zu vermitteln und so die Aufnahme in der Leber unterbleibt.

Familienanamnese

Meistens negativ hinsichtlich einer koronaren Herzkrankheit.

Klinische Auffälligkeiten

Als spezifische klinische Befunde sind zu nennen:

- am häufigsten finden sich gelbe Handlinienxanthome (Xanthomata striata palmaris)
- tuberöse periartikuläre Xanthome an den Ellenbogen
- gelbliche tuberöse Xanthome häufig an den Streckseiten z. B. Knie.

Beim nachfolgend beschriebenen Krankheitsverlauf eines 45-jährigen Patienten entwickelten sich gelbe Lipidablagerungen in den Handlinien sowie die tuberösen Xanthome an den Fingern über einen Zeitraum von 15 Jahren. Erst zunehmende Schmerzzustände bei körperlicher Aktivität veranlassten ihn, den Hausarzt zu konsultieren (Abb. 1). Die weitere Diagnostik und Therapie erfolgte gemeinsam mit dem Hausarzt im Rahmen des kostenlosen ärztlichen Beratungsdienstes der DGFF.

Patientenangaben

- Patient männlich, 45 Jahre; Beruf Lokführer.
- Anamnestische Vorbelastung: kein Hinweis auf koronare Herzkrankheit.
- Weitere KHK-Risikofaktoren: Raucher.



Abb.1 Gelbe Handlinienxanthome sowie tuberöse Xanthome an den Fingern.

Untersuchungsbefunde

Körpergröße 174 cm, Körpergewicht 81 kg, BMI 27.

Lipid-Status erstmalig erhoben

- Gesamtcholesterin: 320 mg/dl (8,3 mmol/l)
- LDL-Cholesterin: Kann in diesem Fall im Routinelabor nicht korrekt bestimmt werden, daher sollte das Non-HDL-Cholesterin (= Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin) als Parameter gewählt werden, weil hierbei das Cholesterin der Remnant-Partikel berücksichtigt wird.
- HDL-Cholesterin: 39 mg/dl (1,0 mmol/l)
- Triglyzeride: 400 mg/dl (4,5 mmol/l)

Weitere Untersuchungen

- Blutzucker (nüchtern): 170 mg/dl
- Dopplersonografisch: Multiple Stenosierung im Bereich der Arteria carotis interna links, der Arteria brachialis rechts und der Beinarterien beidseits
- Periphere Angiografie bestätigt AVK
- EKG: linksventrikuläre Extrasystolen
- Koronarangiographie: nicht stenosierender Plaque in der LAD
- Klinische Symptome: gelbe Handlinienxanthome sowie tuberöse Xanthome an den Fingern.

Weitere Diagnostik

Hinweisend für die familiäre Dysbetalipoproteinämie ist (bei Angaben in mg/dl) eine in gleichem Ausmaß erhöhte Cholesterin- und Triglyzeridkonzentration (Quotient Cholesterin/Triglyzeride von 0,7 bis 1,3), verursacht durch eine Anreicherung von Chylomikronen- und VLDL-Remnants im Plasma. Weiterführend ist die Lipoproteinelektrophorese (breite β -Bande) oder die Bestimmung des Apolipoprotein-E-Phänotyps.

Zur Abklärung der Verdachtsdiagnose familiäre Dysbetalipoproteinämie wurde daher der Apolipoprotein-E-Phänotyp im Speziallabor bestimmt. Der Apolipo-

protein E2/E2-Phänotyp wurde bestätigt. Die weitere Abklärung erfolgte durch den Nachweis einer breiten β -Bande. Dies ist grundsätzlich nur sinnvoll bei Triglyzeridkonzentrationen $< 500 \text{ mg/dl}$ ($5,6 \text{ mmol/l}$). Die Koronarangiografie zeigt eine beginnende, klinisch bisher stumme koronare Herzerkrankung.

Gesamtbeurteilung

Die klinischen Auffälligkeiten gemeinsam mit den Laborbefunden bestätigen den eindeutigen Befund einer familiären Dysbetalipoproteinämie. Der Nachweis der breiten β -Bande, vergesellschaftet mit der nahezu gleich stark ausgeprägten Gesamtcholesterin- und Triglyzeriderhöhung (Quotient Gesamtcholesterin/Triglyzeride hier 0,96), gelbe Handlinienxanthome sowie tuberöse Xanthome an den Fingern und die gefäßbedingten Beschwerden stehen für diese eindeutige Diagnose. Der Patient zeigt erste Zeichen einer koronaren Herzerkrankung. Es mag an den beruflichen Herausforderungen des noch relativ jungen Patienten liegen, dass er die vorhandenen Symptome nicht ernst ge-

nommen und folglich erst spät diesbezüglich seinen Hausarzt aufgesucht hat.

Therapeutische Maßnahmen

Als Therapieziel gilt sowohl für das Non-HDL-Cholesterin als auch für die Triglyzeride eine Plasmakonzentration unter 150 mg/dl .

Die Standardbehandlung des 45-jährigen Patienten besteht neben der Ausschöpfung der Maßnahmen im Rahmen der Ernährung – insbesondere Fettmodifiziert – sowie der Gewichtsreduktion, im Verzicht auf das Rauchen und in der Behandlung mit Fibraten (z. B. Bezafibrat, Fenofibrat) und/oder in Kombination mit Nikotinsäure und/oder in Kombination mit Ezetimib, wobei alle Wirkstoffe kombinierbar eingesetzt werden können.

Therapiekontrollen

Die Kontrolluntersuchung des Lipidstatus sollte nach Therapiebeginn in sechswöchigen Abständen bis zur optimalen Einstellung der Triglyzeridkonzentration sowie der Non-HDL-Cholesterinkonzentration $< 150 \text{ mg/dl}$ durchgeführt werden.

Unter der Therapie bilden sich die Xanthome zurück.

Fazit für die Praxis

Bei klinischem Befund von Xanthomen in der Haut und einer gleichermaßen erhöhten Gesamt- sowie Triglyzeridkonzentration im Blut (Quotient Gesamtcholesterin zu Triglyzeriden 0,7–1,3; nur bei Angaben in mg/dl) besteht der Verdacht auf das Vorhandensein einer Hyperlipoproteinämie Typ III.

Hierzu ist eine weitere Diagnostik im Speziallabor erforderlich:

- Lipoproteinelektrophorese: breite β -Bande
- Apolipoprotein E-Genotyp: 2/2



Korrespondenzadresse:
 Prof. Dr. Achim Weizel
 Internist – Gastroenterologe
 1. Vorsitzender DGFF
 Waldklausenweg 20
 81377 München
 E-Mail: Weizel@t-online.de

CARDIOVASC

Kooperationen mit wissenschaftlichen Gesellschaften und Stiftungen:



Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. Achim Weizel, Mannheim

Hochdruckliga



Deutsche Hochdruckliga e. V. DHL® –
 Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. Ulrich Kintscher, Berlin



Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie e. V.
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. R. Brunkhorst, Hannover



Deutsche Liga zur Bekämpfung von Gefäßerkrankungen e. V.
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. C. Diehm, Karlsbad



Deutsche Adipositas-Gesellschaft
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hans Hauner, München



Fachkommission Diabetes in Bayern e. V.
 1. Vorsitzender: Dr. med. H.-J. Lüddecke, München



Nordrhein-Westfälische Gesellschaft für Endokrinologie & Diabetologie e. V.
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. H. H. Klein, Bochum



Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
 Vorstandsvorsitzende: Dr. Brigitte Mohn, Gütersloh



Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“
 Vorsitzender: Prof. Dr. med. D. Tschöpe, Bad Oeynhausen



Stiftung zur Prävention der Arteriosklerose
 Vorstandsvorsitzender: Prof. Dr. med. P. Schwandt, München



Deutsche Gesellschaft für Sportmedizin und Prävention
 Präsident: Prof. Dr. med. Herbert Löllgen, Remscheid



Deutsche Gesellschaft für Angiologie –
 Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V.
 Vorstandsvorsitzender: Prof. Dr. med. U. Hoffmann, München