



DGFF-Lipidologie-Update 2015

am 21. Februar 2015 in Frankfurt a. M.

Zusammenfassung der Vorträge

Veranstalter

Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Vorträge

Familiäre Hypercholesterinämie

Prof. Dr. Jürgen Schäfer, Marburg

Genetik der Hyperlipoprotein(a)-ämie

Prof. Dr. Florian Kronenberg, Innsbruck

Betasitosterolämie

Prof. Dr. Frank Ulrich Beil, Hamburg

Hypobetalipoproteinämie

Prof. Dr. Gerald Klose, Bremen

Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD) und Differenzialdiagnosen

Prof. Dr. Karl Otfried Schwab, Freiburg

Hypoalphalipoproteinämie/Tangier-Krankheit und Hyperalphalipoproteinämie

Prof. Dr. Michael Walter, Berlin

Chylomikronämie und Chylomikromämie-Syndrom

Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör, Gießen

Zu geringe Cholesterinbildung / Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

Prof. Dr. Karl Otfried Schwab, Freiburg

Morbus Refsum

Prof. Dr. Peter Grützmaker, Frankfurt

Peroxisomale Störungen

Prof. Dr. Karl Otfried Schwab, Freiburg

**Wissen was zählt
Für Herz und Gefäße**

Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Vorstand:

Prof. Dr. med. Karl Winkler
Vorsitzender

PD Dr. med. Volker Schettler
stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Klör
stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. med. Peter Grützmaker
Schatzmeister

Dr. med. Martin Hulpke-Wette
Schriftführer

Prof. Dr. med. Stephan Jacob
Schriftleiter „Der Lipidreport“

Dr. med. Jens Ringel
Beisitzer

Prof. Dr. med. Ulrich Julius
Beisitzer

Postanschrift

Mörfelder Landstraße 72
60598 Frankfurt a. M.
Telefon 069 - 96 36 52 – 18
Telefax 069 - 96 36 52 – 15
Email: info@lipid-liga.de
Internet: <http://www.lipid-liga.de>

Sitz der Gesellschaft

Wiesbaden, Reg.-Nr. 2577

Bankverbindung

Deutsche Apotheker- und
Ärztebank e.G., Mainz
Konto-Nr. 0002842521
(BLZ 30060601)
IBAN DE77 3006 0601 0002 8425
21
BIC DAAEEDDD

USt-IdNr. DE193176050
Steuer-Nr. 212/60617



Prof. Dr. Jürgen Schäfer
Universitätsklinikum Giessen und Marburg
Innere Medizin - Kardiologie
Baldingerstraße 1
35033 Marburg
E-Mail: juergen.schaefer@uni-marburg.de

Familiäre Hypercholesterinämie

Die Familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist die häufigste monogenetische Ursache einer Hypercholesterinämie. Sie tritt in ihrer heterozygoten Form mit einer Häufigkeit von 1:300–500 (LDL-Cholesterinspiegel > 250 mg/dl) sowie homozygot 1:1 Mio. (LDL-Cholesterinspiegel > 500 mg/dl) auf. Ursache der Krankheit ist ein Defekt des LDL-Rezeptors. Für LDL-Rezeptor-Defekte kommen auf zellulärer Ebene prinzipiell fünf verschiedene Defekt-Klassen in Frage: 1) Synthesedefekt, 2) Transportdefekt des Rezeptors an die Zelloberfläche, 3) Bindungsdefekt von LDL an den LDL-Rezeptor, 4) fehlende Internalisierung des LDL/LDL-Rezeptorkomplexes sowie 5) fehlendes Recycling des LDL-Rezeptors. Derzeit sind mehr als 1.600 bekannte Mutationen des LDL-Rezeptors bekannt.

Eine FH manifestiert sich klinisch häufig durch Verdickung der Achillessehne oder auch der Fingerstrecksehnen, Xanthome, Xanthelasmen sowie einen Arcus lipoides. Während LDL-Partikel bei Gesunden eine Halbwertszeit in der Zirkulation von etwa 2 Tagen aufweisen, liegt diese bei Personen mit FH bei bis zu 10 Tagen. Therapeutisches Ziel bei FH-Patienten ist daher, den Abbau von LDL-Cholesterin zu beschleunigen. Dabei bestimmt die Genetik die pharmakologische Wirksamkeit. Beispielsweise kann die Stimulation durch Statine je nach genetischer Prädisposition eine andere Wirkung entfalten (z. B. „Non-Responder“ oder „High-Responder“). Versagen die medikamentösen Möglichkeiten einer LDL Senkung, dann steht uns mit der LDL-Apherese eine verlässliche, jedoch auch komplizierte und kostenintensiver Therapiemaßnahme zur Verfügung. Insbesondere bei Patienten mit einer homozygoten Form der FH ist dieses Verfahren lebensrettend.

Vergleichsweise neu ist die Erkenntnis zum Stellenwert des sogenannten PCSK9 für den LDL-Stoffwechsel. Es gibt PCSK9-Mutationen (sogenannte Gain-of-function-Mutationen), die das Recycling des LDL-Rezeptors hemmen und dadurch – ähnlich wie bei FH – eine Hypercholesterinämie auslösen. Umgekehrt führen andere Mutationen (sogenannte Loss-of-function-Mutationen) oder aber Antikörper gegen PCSK9 zu einer erhöhten Verfügbarkeit des LDL-Rezeptors. Es kommt dadurch zu einem verstärkten LDL-Abbau und niedrigeren LDL-Spiegeln. Auf diese Weise ist in Kombination von einem PCSK9 Antikörper mit einem Statin eine bis zu 70%-ige Senkung der LDL-Konzentration möglich. Fehlt der LDL-Rezeptor komplett, dann wird jedoch auch keine PCSK9-Antikörper-Wirkung auf die LDL-Konzentration beobachtet. Da es trotzdem bei diesen Patienten zu einem geringen Abfall der Lipoprotein(a)-Spiegel kommt, wäre als möglicher Mechanismus eine Senkung der

Lp(a)-Konzentration durch den aktivierten VLDL-Rezeptor vorstellbar. Dies muss aber erst noch erforscht werden.

Extrem selten tritt die Autosomale Rezessive Hypercholesterinämie (ARH) auf, bei der durch eine fehlende Internalisierung des LDL-Rezeptors eine Akkumulation von LDL-Cholesterin im Plasma erfolgt. Die klinischen Ausprägungen eines ARH-Defektes können unter Umständen genauso oder gar noch schwerwiegender sein als ein klassischer LDL-Rezeptor-Defekt. Neben der Problematik einer adäquaten LDL-Cholesterin-Senkung besteht bei den betroffenen Familien oft auch eine hohe psychische Belastung. Hier können Selbsthilfegruppen wie z. B. CholCo gute Unterstützung bieten (www.CholCo.org).



Prof. Dr. Florian Kronenberg
Department für Medizinische Genetik,
Molekulare und Klinische Pharmakologie
Division für Genetische Epidemiologie
Medizinischen Universität Innsbruck
Schöpfstraße 41
A - 6020 Innsbruck
E-Mail: florian.kronenberg@i-med.ac.at

Genetik der Hyperlipoprotein(a)-ämie

Lipoprotein(a) [Lp(a)] ist ebenso wie LDL-Cholesterin ein atherogenes Lipoprotein und zählt zu den wichtigsten genetisch determinierten Risikofaktoren für koronare Herzkrankungen. Synthetisiert wird Lp(a) in der Leber. Im Gegensatz zu LDL reagiert Lp(a) jedoch nicht auf Statine. Seine genaue physiologische Funktion ist bisher nicht bekannt.

Durch verschiedene Polymorphismen werden mehr als 30 Isoformen von Lp(a) unterschieden. Vor allem die Träger kleiner Isoformen weisen im Durchschnitt ein doppelt so hohes kardiovaskuläres Risiko wie Träger großer Isoformen auf. Neben der Größe der Isoformen stellt vor allem eine hohe Konzentration von Lp(a) im Plasma ein Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen dar. Etwa 25 % der Bevölkerung weisen Lp(a)-Spiegel von über 30 mg/dl auf und haben damit ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ca. 10% der Bevölkerung hat sogar Konzentrationen über 60 mg/dl. Bei Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie sind die Lp(a)-Spiegel etwa 3-fach erhöht. Die deutsche Erstattungsrichtlinie beinhaltet einen Lp(a)-Schwellenwert von 60 mg/dl.

Bei der Bestimmung der LDL-Cholesterinkonzentration wird immer auch das in Lp(a) enthaltene Cholesterin (ca. 45% der Lp(a)-Konzentration) mitgemessen. Theoretisch müsste daher bei der Bestimmung der Effektivität der LDL-Konzentrations-Senkung durch Statine mit für Lp(a)-Cholesterin korrigierten LDL-Konzentrationen gearbeitet werden (LDL minus 45% von Lp(a) in mg/dl). Dies ist vor allem bei „Niedrig-“ oder „Non-Respondern“ auf Statine zu empfehlen, um zu ergründen, ob dieses verminderte Ansprechen aufgrund eines hohen Lp(a)-Wertes verursacht wird. Bisher wird das Ausmaß der Korrektur unterschiedlich gehandhabt. In wissenschaftlichen Publikationen, in denen die Effektivität z. B. eines Statins untersucht werden soll, ist die Berücksichtigung von Lp(a)-Cholesterin auf jeden Fall anzuraten.

Die Messung von Lp(a) in molaren Einheiten ist momentan noch kaum möglich, da das Messergebnis von der Größe der Apo(a)-Isoformen beeinflusst wird und diese nur in Speziallabors bestimmt werden kann. Ein einfacher Umrechnungsfaktor, wie von manchen Herstellern propagiert, ist einfach nicht möglich. Die Diskussion, welche Eigenschaften ein optimaler Assay erfüllen sollte, ist noch nicht abgeschlossen.

Personen mit einem mittleren oder hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sollten auf hohe Lp(a)-Konzentrationen untersucht werden. Dies schließt folgende Personengruppen ein: Patienten, die bereits früher von einer kardiovaskulären Erkrankung betroffen waren, Patienten mit Familiärer Hypercholesterinämie, positive Familienanamnese in Bezug auf frühzeitige KHK und/oder erhöhtem Lp(a), Betroffene, bei denen trotz Statintherapie kardiovaskuläre Erkrankungen wiederkehrend auftreten, sowie Patienten, die ein Risiko von 3% und mehr für einen fatalen kardiovaskulären Zwischenfall in den nächsten 10 Jahren haben. Die Entwicklung neuer Medikamente, die die Lp(a)-Konzentrationen verringern können, ist im Gange, jedoch sind die Ergebnisse der entsprechenden Studien noch abzuwarten.



Prof. Dr. Frank Ulrich Beil
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Ambulanzzentrum-Endokrinologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: beil@uke.de

Betasitosterolämie

Die Betasitosterolämie zählt zu den extrem seltenen genetisch bedingten Fettstoffwechselstörungen. Die Prävalenz dieser Erkrankung liegt bei etwa 1:1 Mio., in Gebieten mit Founder- effekten (z. B. Older Amish in USA und der Schweiz, Insel Kosrae) deutlich höher. Weltweit sind 40 bis 100 Familien von dieser Krankheit betroffen (Homozygote), die Beta-sitosterolämie wird autosomal rezessiv vererbt.

Für die Krankheit sind zwei Formen von genetischen Mutationen verantwortlich. Während die Mutationen im ABCG5-Gen vorwiegend in Asien vorkommen, treten ABCG8-Mutationen vor allem in Europa und den USA auf. Von Betasitosterolämie Betroffene weisen immer nur eine der beiden Mutationen auf, eine Kombination von Mutationen in beiden Genen ist nicht bekannt.

Kennzeichnend für eine Betasitosterolämie sind erhöhte Phytosterolwerte im Plasma und in anderen Geweben, die durch eine erhöhte Absorptionsrate von Betasitosterol und anderen pflanzlichen Sterolen hervorgerufen wird. Beispielsweise kann die Absorptionsrate von 3–5% bei Gesunden auf 30% bei Betroffenen ansteigen. Weiterhin können die aufgenommenen pflanzlichen Sterole auch von der Leber nur vermindert in die Galle sezerniert werden.

Klinisch manifestiert sich die Betasitosterolämie anhand verschiedener Symptome. Dazu zählen tendinöse Xanthome, Xanthelasmen und planare Xanthome der Haut, Gonarthrit, Atherosklerose und Makrothrombozytopenie. Auch eine Fettleber bzw. -zirrhose wird beobachtet.

Bein Kindern werden teilweise extrem hohe Cholesterin- und Phytosterolwerte beobachtet, die zu einer sehr frühzeitigen Atherosklerose führen können, andererseits weisen viele junge Patienten nur minimale Gefäßwandveränderungen auf und zeigen auch keine klinisch manifeste koronare Herzkrankheit.

Das wichtigste Therapieziel liegt in einer Senkung der Sitosterolwerte. Dazu können diätetische Maßnahmen (sterolarme Ernährung) sowie medikamentöse Therapien mit Colestyramin oder Ezetimib angewendet werden. Anhand einer Kasuistik konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit Ezetimib (10 mg/d) nach 7-wöchiger Einnahme zu einer um 21% reduzierten Sitosterolkonzentration führte. Nach einem Jahr wurde bereits eine Reduktion um 44% beobachtet. Unter dieser Therapie wurde auch ein schneller Rückgang der Thrombozytopenie beobachtet, langfristig auch von Xanthomen.



Prof. Dr. Gerald Klose
Gemeinschaftspraxis
Dres. Thomas Beckenbauer und Stefan Maierhof
Am Markt 11
28195 Bremen
E-Mail: Klose.Bremen@t-online.de

Hypobetalipoproteinämie

Hypobetalipoproteinämien sind Störungen des Fettstoffwechsels, die sich durch sehr niedrige Konzentrationen (< 5. Perzentile) von Gesamt-apoB und/oder LDL-Cholesterinkonzentrationen im Plasma (Gesamtcholesterin < 120 mg/dl, LDL < 50 mg/dl) auszeichnen. Da die 5. Perzentile in verschiedenen Populationen jedoch große Schwankungen aufweist, ist ein allgemeingültiger Grenzwert nur schwer festzulegen. Beobachtungen an sekundär Betroffenen, d. h. Intensivstation-Patienten, zeigen Serum-Cholesterinkonzentration < 45 mg/dl als Parameter einer infausten Prognose.

Pathophysiologisch sind Hypobetalipoproteinämien auf eine verminderte Synthese oder einen erhöhten Katabolismus von LDL-Cholesterin zurückzuführen. Zu den primären Ursachen der Hypobetalipoproteinämie zählen verschiedene Erkrankungen wie die Abetalipoproteinämie sowie die Familiäre Hypobetalipoproteinämie. Hypobetalipoproteinämien können auch sekundär durch Malnutrition, vegane Ernährung, eine Hyperthyreose oder schwere Lebererkrankungen auftreten. Zudem kann eine Fett-Malabsorption wie sie etwa bei chronischer Pankreatitis oder Sprue vorkommt, ein Auslöser für diese Krankheit darstellen.

Die Abetalipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom) ist eine autosomal rezessive Störung, die durch Mutationen im MTP-Gen verursacht wird. Dabei ist die Synthese von VLDL-Partikeln aus ApoB100 und Triglyzeriden, die wiederum eine Vorstufe der LDL-Partikel sind, gestört. Die Abetalipoproteinämie geht in der Kindheit mit Malabsorption, Akanthocytose und Hypocholesterinämie einher. Erst im weiteren Verlauf entwickeln sich eine Retinitis pigmentosa, Koagulopathie sowie eine Neuropathie. Die Malabsorption kann zu schweren Hypovitaminosen führen.

Die Hypobetalipoproteinämie kann Ausdruck von genotypisch und phänotypisch heterogenen kodominant vererbten autosomalen Störung des Apo-B-Stoffwechsels sein. Für diese ist ein gehäuftes Auftreten einer Fettleber klinisch relevant, wobei weder eine gestörte Glucosetoleranz noch eine Insulinresistenz zu beobachten sind. Als Langzeitfolgen wurden in Einzelfällen Leberzirrhosen und Leberkrebs beobachtet. Die klinische Bedeutung der Hypobetalipoproteinämien ist abhängig von der jeweiligen Ätiologie. Bei mit PCSK9 – Loss of Function – Mutationen einhergehenden Hypobetalipoproteinämien tritt keine Fettleber auf. Bei den homozygoten Formen stehen symptomatisch die Fettleber und Malabsorptions-Situationen im Vordergrund.

Als Therapieziele gelten entsprechend der klinischen Manifestation und Symptomatik die Einstellung der LDL-Cholesterinkonzentration sowie die Behandlung von Fettleber und/oder Malnutrition.

Hinweis: Der OMIM[®] (Online Mendelian Inheritance in Man[®]) Online Katalog Humaner Gene und Genetischer Stoffwechselstörungen ist im Internet zu finden unter: <http://www.omim.org/>



Prof. Dr. Karl Otfried Schwab
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Mathilden-Straße 1
79106 Freiburg
E-Mail: karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de

Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD) und Differenzialdiagnosen

Die Cholesterinester-Speicherkrankheit (CESD) beruht auf einem Mangel der lysosomalen sauren Lipase (LSL). Verantwortlich für die verminderte Aktivität der LSL ist eine Mutation im Gen der sauren Lipase. Diese führt zu einer verminderten Hydrolyse und Speicherung von Cholesterinestern und Triglyzeriden in Lysosomen der Körperzellen (Leber, Milz, Nebennieren, Lymphknoten, Knochenmark, Dünndarm). In der Folge treten zum einen eine Hepatomegalie (Anstieg der Transaminasen, Fibrose, Zirrrose) sowie eine Dyslipidämie (erhöhte LDL- und Gesamt-Cholesterinwerte, erhöhte Triglyzeridwerte, erniedrigte HDL-Cholesterinkonzentration) auf, was sowohl das Leberversagen als auch die Atherogenese beschleunigt. Ein LSL-Mangel kann aber auch andere Organe betreffen (Milzvergrößerung, Manifestationen im Gastrointestinaltrakt mit Malabsorptionssyndrom oder Lymphadenopathie).

Die Diagnose CESD kann in jedem Alter gestellt werden. Trotz des gemeinsamen Phänotyps und der allgemein verkürzten Lebensdauer hat die CESD in unterschiedlichen Altersstufen eine sehr unterschiedliche Klinik. Die Prävalenz eines vollständigen LSL-Mangels im ersten Lebensjahr (Wolman-Erkrankung) liegt bei 1:300.000–1 Mio. Bei diesen Kindern verläuft die Krankheit meist tödlich.

Generell ist die CESD erheblich unterdiagnostiziert. Besonders Personen mit unerklärlichen Transaminasenerhöhungen, Erhöhungen der LDL-Cholesterinkonzentration zusammen mit Erniedrigungen der HDL-Cholesterinkonzentration, aber auch Patienten mit einer unklaren Steatosis hepatis in der Leberbiopsie sollten auf LSL getestet werden.*

Zur Behandlung der CESD existiert eine erfolgreiche Enzymersatztherapie (Sebelipase Alfa), die zu Verbesserungen des Lipidprofils, Reduktion der Transaminasen sowie des Leberfettanteils führt. Diese Therapie wird zunächst noch im Rahmen von Studien getestet und nach Zulassung dann in spezialisierten Zentren verfügbar sein.

Die Glykogenosen sind eine Differenzialdiagnose. Glykogenosen der Typen I–IX treten mit einer Häufigkeit von 1:20.000 auf. Zu den häufigsten Glykogenosen zählt der Typ III. Patienten mit Glykogenose Typ III fallen durch eine Hepatomegalie, erhöhte Transaminasen sowie erhöhte LDL-Cholesterinwerte auf. Ursächlich ist eine defiziente Amylo-1,6-Glukosidase, die zu fasteninduzierten ketotischen Hypoglykämien führt. Die hepatische Glukoneogenese bleibt dabei intakt und sowohl Galaktose als auch Fruktose können verwertet werden. Neben Hypoglykämien und einer Adipositas treten gehäuft Kardiomyopathien auf. Zur Therapie wird häufig ein kontinuierliches

„gastric feeding“ über eine Magensonde angewendet oder eine Therapie mit abendlicher Gabe von Mondamin. Patienten mit einer Glykogenose Typ 1 haben eine defekte Umwandlung von Glukose-6-Phosphat zu Glukose und haben deshalb sowohl eine defekte Glykogenolyse wie auch eine defekte Glukoneogenese. Deswegen sind diese Patienten sehr gefährdet, Hypoglykämien und Laktatazidosen zu bekommen.

* Die Bestimmung der LSL wird demnächst kostenlos in Freiburg angeboten. Guthriekarte mit Vollblut betropfen und an Prof. Dr. Karl Otfried Schwab schicken (Adresse siehe oben).



Prof. Dr. Michael Walter
Institut für Laboratoriumsmedizin
Klinische Chemie und Pathobiochemie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
E-Mail: M.Walter@charite.de

Hypoalphalipoproteinämie/Tangier-Krankheit und Hyperalphalipoproteinämie

HDL-Cholesterin erfüllt im menschlichen Stoffwechsel viele anti-atherogene Aufgaben. Es wirkt u. a. antioxidativ, anti-apoptotisch, neuroprotektiv und antiinflammatorisch. Eine niedrige HDL-Cholesterinkonzentration gilt in der Regel als Risikofaktor für Atherosklerose. Mit steigendem Alter nimmt die HDL-Cholesterinkonzentration ab (pro Lebensjahr um ca. 1%). Häufig tritt ein HDL-Cholesterinmangel auch als Folge einer Insulinresistenz auf.

Hypoalphalipoproteinämien treten in verschiedenen Formen auf. Bei einem Apo A-I (Apolipoprotein A1)-Mangel, bei dem im Plasma weder ApoA1 noch HDL-Cholesterin nachgewiesen werden können, haben die Betroffenen ein erhöhtes Risiko für koronare Ereignisse. In speziellen Fällen wie etwa bei der Apo A-I-Milano-Form werden aber auch steigende HDL-Cholesterinkonzentrationen und ein vermindertes Atherosklerose-Risiko nachgewiesen.

Die Tangier-Krankheit (ABCA1-Mutation) ist eine extrem seltene autosomal kodominant vererbte Krankheit, bei der HDL-Cholesterinkonzentrationen von etwa 0–2 mg/dl bei Homozygotie und etwa 25 mg/dl bei Heterozygotie gemessen werden. Klinisch manifestiert sich die Krankheit durch eine Vergrößerung der Tonsillen, die Bildung von Schaumzellen sowie Hepato- und Splenomegalie. Häufig werden auch eine periphere Neuropathie, Thrombozytopenie sowie vorzeitig auftretende Herz-Kreislauf-Erkrankungen beobachtet. Bei der Tangier-Krankheit ist die verminderte bABCA1-vermittelte Cholesterinausscheidung – stärker als der niedrige HDL-Cholesterinspiegel per se – für die Beteiligung der verschiedenen Organe am Krankheitsbild mit verantwortlich. Heterozygote ABCA1-Mutationen sind auch eine Ursache für niedrige HDL-Cholesterinkonzentrationen in der Allgemeinbevölkerung.

Bei einem familiären LCAT-Mangel (Mangel an Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase) treten korneale Trübungen, Nierenschäden, Anämien und Proteinurie auf. Hier ist die Umwandlung in reife HDL-Partikel gestört und Apo A-I- und Plasma-HDL-Cholesterinkonzentrationen sind um 70–80% reduziert. Bei CETP (Cholesterinester-Transfer-Protein)-Mangel sind dagegen HDL-Cholesterinkonzentrationen und Apo A-I-Spiegel stark erhöht. Ein Mangel an Lipoprotein-Lipase (LPL) führt zu einer starken Hypertriglyzeridämie sowie niedrigen HDL- und LDL-Cholesterinkonzentrationen. Bei einem Scavenger Rezeptor-Mangel besteht trotz erhöhter HDL-Cholesterinkonzentration ein erhöhtes Risiko für Atherosklerose.

Die große Varianz der möglichen Mutationen und klinischen Manifestationen macht deutlich, dass nicht alle Mechanismen, die zu hohen HDL-Cholesterinkonzentrationen führen, als Prädiktor für ein reduziertes Risiko koronarer Herzerkrankungen angesehen werden sollten (und umgekehrt).



Prof. Dr. Hans-Ulrich Klör
MEDIKUM Kassel
Kurfürstenstraße 10–12
34117 Kassel
E-Mail: prof.kloer@yahoo.de

Chylomikronämie und Chylomikronämie-Syndrom

Eine Chylomikronämie ist durch extrem hohe Triglyzerid-Konzentrationen (TG) gekennzeichnet. Neben Xanthomen sind die Patienten besonders häufig von Pankreatiden betroffen. Die Ursache der Chylomikronämie liegt meist in einem Gendefekt der Lipoprotein-Lipase (LPL), die normalerweise die triglyzeridreichen Lipoproteine abbaut.

In Deutschland weist etwa jede 30. Person einen erhöhten TG-Spiegel > 400 mg/dl auf, jede 600. Person TG-Konzentrationen > 1000 mg/dl. In bestimmten Gen-Cluster-Regionen, in denen die Bevölkerungszusammensetzung relativ konstant ist, werden besonders häufig erhöhte TG-Spiegel beobachtet. In den USA wurden bereits im Jahr 2008 bei 2,5 Mio. Amerikanern TG-Spiegel von > 500 mg/dl beobachtet.

Das Ziel der Therapie bei Chylomikronämie ist die Senkung der TG-Spiegel. Besonders wichtig sind dabei eine restriktive Diät sowie Alkoholkarenz. Zur Dauertherapie (TG < 1500 mg/dl) wird eine extrem fettarme Ernährung (< 20 g langkettige Fettsäuren/Tag) empfohlen, die mit MCT-Fetten und Omega-3-Fettsäuren (> 4 g EPA/DHA/Tag) angereichert wird. Hier eignet sich beispielsweise der „Gießener Trunk“, der zu 49 Energie% aus Fett besteht, wobei 35 Energie% aus MCT-Fetten und 5 Energie% aus Omega-3-Fettsäuren stammen. Medikamentös werden die Patienten mit Nikotinsäure, Fibraten (oder einer Kombination aus beiden Substanzen) sowie Ezetimib eingestellt. Die Einnahme von Statinen ist dagegen nicht angezeigt. Zur Akuttherapie (TG > 2000 mg/dl) wird initial, besonders zur Pankreatitis-Prävention, eine Plasmaferese oder Membranfiltration durchgeführt (bis TG < 1000 mg/dl), anschließend erfolgt die o. g. Dauertherapie. Neben der Diät kann auch eine LPL-Gentherapie helfen (Injektionen mit genangereicherten Viren in die Muskulatur, um die LPL-Produktion zu stimulieren), deren Zulassung derzeit läuft.

Meist handelt sich bei der Chylomikronämie nicht um eine monogene Erkrankung. Häufig sind auch Apoproteine wie Apo A-4, A-5, C-I, C-II und C-III beteiligt. Besonders Apo C-III, ein zentraler Regulator im TG-Stoffwechsel, übt eine wichtige Funktion aus. Beobachtungen an Patienten mit einem genetischen Defekt im ApoC-III-Gen, die extrem niedrige TG-Werte und nur selten Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufweisen, hat sich nun die Firma ISIS Pharmaceuticals, Kalifornien, bei der Entwicklung eines neuen Antisense-Moleküls zunutze gemacht. Das Molekül ISIS 304801 bindet an die Messenger-RNA des Gens Apo C-III und verhindert dadurch dessen Umsetzung in Apo C-III. Auf diese Weise könnten in Zukunft hohe TG-Werte erfolgreich gesenkt werden.



Prof. Dr. Karl Otfried Schwab
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Mathilden-Straße 1
79106 Freiburg
E-Mail: karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de

Zu geringe Cholesterinbildung / Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

Die häufigste bei Neugeborenen auftretende Erkrankung mit zu geringer Cholesterinbildung ist das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS). Der extrem niedrige Cholesterinspiegel basiert auf einem Enzymdefekt der 7/8-Dehydrocholesterol-Reduktase (DHCR). Durch Mutationen im DHCR7-Gen wird die Cholesterinbiosynthese gestört (Gesamt-Cholesterinkonzentrationen < 12 mg/dl) und die Konzentration von 7/8-Dehydro-Cholesterol (7/8-DHC) auf das >20 -fache erhöht. Diese autosomal rezessiv vererbte Krankheit kommt in einer Häufigkeit von 1:60.000 vor. Betroffene Kinder fallen u. a. durch Trinkschwäche, Kleinwüchsigkeit, Gaumenspalten, Genitalfehlbildungen sowie fast immer durch die Syndaktylie der zweiten und dritten Zehen auf.

Bei zu geringer Cholesterinbildung liegt das Ziel der Therapie in einer Anhebung des Gesamt-Cholesterinspiegels sowie einer Reduktion von 7/8-DHC. Die Gabe von Cholesterin per os (es gibt keine Möglichkeit, Cholesterin i. v. zu injizieren!) kann zu einer Anhebung der Cholesterinkonzentration führen und sowohl den Ernährungszustand als auch das Wachstum und Verhalten günstig beeinflussen. Bei Kindern mit SLOS verbessert eine Cholesterinsubstitution alleine allerdings nicht die Entwicklung der Kinder. Dazu ist die Reduktion von 7/8-DHC durch lipophile Statine wie z. B. Simvastatin oder Atorvastatin (lipophiler HMG-CoA-Reduktase-Hemmer) notwendig. Für die Entwicklungsprognose der SLOS-Patienten haben die Ausgangs-Cholesterinwerte den besten prädiktiven Wert. Kinder mit extrem niedrigen Cholesterin- und hohen 7/8 DHC-Werten haben eine schlechte Prognose.

Neben SLOS werden auch andere seltene Cholesterinbiosynthese-Defekte wie die Lathosterolämie und Desmosterolämie beschrieben. Symptomatisch entsprechen die Patienten mit diesen Erkrankungen denen mit SLOS, allerdings sind nur sehr wenige Fälle bekannt.

Zu den Cholesterin-Mangel-Syndromen zählen auch die Mevalonazidurie und das Hyperimmunglobulin-D-Syndrom. Hierbei handelt es sich um das komplette bzw. partielle Fehlen der Mevalonatkinase. Die Folgen sind eine vermehrte Ausscheidung von Mevalonsäure im Harn sowie erhöhte Spiegel von Immunglobulin D und A. Symptomatisch stehen psychomotorische Retardierung, Gedeihstörung, zerebelläre Ataxie, Verlust des Sehvermögens sowie vor allem rezidivierende Fieberschübe im Vordergrund.

Das Conradi-Hünemann-Syndrom und CHILD-Syndrom (Congenital Hemidysplasia, Ichthyosiforme Erythrodermia und Limb Defects) zählen zu den Chondrodysplasia

punctata-Syndromen. Die Betroffenen fallen u. a. durch sehr unterschiedliche Ausprägungen von Skelettdysplasien auf.

Eine zu geringe Cholesterinsynthese kann – ebenso wie eine erhöhte Cholesterinsynthese – schwerwiegende Folgen im Stoffwechsel auslösen. Während es für einige Erkrankungen wie etwa SLOS Therapiemöglichkeiten gibt, sind andere Cholesterin-Mangel-Syndrome nicht therapierbar.



Prof. Dr. Peter Grützmacher
Medizinische Klinik II
AGAPLESION Markus Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Straße 4
60431 Frankfurt
E-Mail: Peter.Gruetzmacher@fdk.info

Morbus Refsum

Bei Morbus Refsum handelt es sich um eine Lipidose, bei der ein Mangel an Phytanoyl-CoA-Hydroxylase zu extrem hohen Phytansäurekonzentrationen im Stoffwechsel führt. Diese beeinträchtigen wiederum verschiedene Organe in ihrer Funktion. Die wichtigsten klinischen Symptome bei Morbus Refsum sind eine Retinitis pigmentosa, die zu Gesichtsfeldeinschränkung bzw. Nachtblindheit führt sowie eine periphere Polyneuropathie und zerebelläre Ataxie. Weitere Symptome sind Hörverlust, Schwindel und Herzinsuffizienz. Die klassische Refsum-Krankheit wird autosomal-rezessiv vererbt. Unbehandelt verläuft die Krankheit zumeist tödlich.

Ein wichtiges therapeutisches Ziel bei Morbus Refsum ist die verminderte Aufnahme von Phytansäure (< 10 mg/d). Phytansäure wird nicht im Körper synthetisiert, sondern mit der Nahrung zugeführt. Täglich werden 50–100 mg Phytansäure über Lebensmittel aufgenommen und im Plasma an VLDL- und LDL-Partikel gebunden transportiert. Fisch sowie Milchprodukte, Fett und Fleisch von Wiederkäuern enthalten Phytansäure, da Wiederkäuer das an Chlorophyll gebundene Phytol resorbieren und zu Phytansäure metabolisieren. Im Gegensatz dazu wird Chlorophyll aus Pflanzen vom Menschen nicht resorbiert. Die bei Morbus Refsum empfohlene „Westminster-Diät“ verzichtet infolgedessen auf Fleisch von Rind, Schaf, Wild und Fisch sowie auf Milchprodukte und tierische Fette. Erlaubt sind dagegen Produkte von Geflügel, Schwein sowie Sojaprodukte, pflanzliche Fette, Getreide, Gemüse und Obst. Zu beachten ist bei der Diättherapie, dass der Phytansäuregehalt in Lebensmitteln saisonal schwanken kann. Zudem kann zu Beginn der Diät der Phytansäurespiegel zunächst ansteigen. Dabei wird die Phytansäure vorwiegend in Leber und Fettgewebe gespeichert. Drastische Gewichtsabnahmen sowie erhöhte Anfälligkeiten für Infektionen sollten aufmerksam beobachtet werden. Die Plasma-Halbwertszeit der Phytansäure beträgt bei Gesunden 1–2 Jahre, kann sich aber bei Morbus Refsum deutlich verlängern. Ein Therapiererfolg der Diät zeigt sich daher möglicherweise erst nach mehreren Jahren.

In schweren Fällen ist eine extrakorporale Elimination von im Körper vorhandener Phytansäure erforderlich. Dazu eignen sich mehrere Verfahren wie Plasmapherese, Membranfiltration und Adsorption, mit denen eine deutliche Absenkung der Phytansäurekonzentration erreicht werden kann. Der progressive Verlauf der Erkrankung kann hierdurch aufgehalten werden. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen liegen jedoch keine kontrollierten Studien vor.



Prof. Dr. Karl Otfried Schwab
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Universitätsklinikum Freiburg
Mathilden-Straße 1
79106 Freiburg
E-Mail: karl.otfried.schwab@uniklinik-freiburg.de

Peroxisomale Störungen

Peroxisomen (früher: Microbodies) sind Zellorganellen in eukaryotischen Zellen, die von einer Zellmembran umgeben sind. Sie erfüllen im Organismus zum einen anabole Funktionen wie die Plasmalogenbiosynthese, die Cholesterin- sowie die Gallensäuresynthese. Andererseits wirken sie katabol und bauen Wasserstoffsuperoxid und überlangkettige Fettsäuren sowie Phytan- und Pristansäure ab.

Die peroxisomalen Stoffwechselerkrankungen werden in zwei Gruppen unterteilt: Erkrankungen, die auf Biosynthesestörungen beruhen (Peroxisomenbiogenesedefekte, PBD), und solchen, die auf einzelne peroxisomale Enzymstörungen zurückzuführen sind. Zu der ersten Gruppe, den PBD, gehört u. a. das Zellweger-Syndrom, das Atypische Zellweger-Syndrom und die Neonatale Adrenoleukodystrophie (NALD). Auch der Infantile Morbus Refsum und die Rhizomalia Chondrodysplasia punctata (RCDP) zählen zu den Biosynthesestörungen. Zur zweiten Gruppe zählen u. a. die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie und β -Oxidationsdefekte sowie der Morbus Refsum.

Die PBD unterscheiden sich sowohl nach dem Krankheitstyp (z. B. Zellweger-Syndrom oder NALD) als auch der Schwere der Erkrankung. Typische klinische Symptome sind zerebrale Störungen wie Muskelhypotonie und psychomotorische Retardierung ebenso wie eine Kataraktbildung oder hepatorenale Störungen. In der Regel tritt auch eine vorzeitige Patella-Verkalkung auf. Bei Symptomen wie Dysmorphien insbesondere im Gesichtsbereich, neurologischen Auffälligkeiten sowie hepato-intestinalen Dysfunktionen sollten daher immer peroxisomale Stoffwechselerkrankungen abgeklärt werden.

Ausprägung und Zeitpunkt des Ausbruchs einer peroxisomalen Erkrankung können große individuelle Unterschiede aufweisen. So können Kinder mit einer X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie teilweise bis zum 10. Lebensjahr vollkommen unauffällig sein und erst danach durch neurologische Symptome (Verhaltensauffälligkeiten, Leistungsabfall in der Schule) auffallen. Zunehmend treten dann Gang-, Seh- und Hörstörungen sowie Dysathrie und Demenz auf. Im Krankheitsverlauf kommt in der Regel irgendwann ein Morbus Addison hinzu. Der Tod tritt meist bis zum Erreichen des 2. Lebensjahrzehnts ein. Therapeutisch wird bei der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie der Einsatz von „Lorenzo's Öl“ diskutiert, um den Spiegel langkettiger Fettsäuren zu erhöhen. Der Krankheitsverlauf wird dadurch jedoch nicht beeinflusst. Zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz werden Hydrokortison und Fludrokortison eingesetzt. Weitere Therapieoptionen sind Knochenmark- oder

Stammzelltransplantationen, Gentherapie bzw. die Gabe von Statinen oder 4-Phenylbutyrat.